

TRATAMIENTO DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO



TESIS DOCTORAL

M^a Tiermes Marina Martín

DIRECTOR

Prof. Santiago Domingo del Pozo



FACULTAD DE MEDICINA

**TRATAMIENTO DE PRESERVACIÓN
DE LA FERTILIDAD EN PACIENTES
CON CÁNCER DE ENDOMETRIO**

TESIS DOCTORAL

M^a Tiermes Marina Martín

DIRECTOR

Prof. Santiago Domingo del Pozo

PROGRAMA DE DOCTORADO 3139

ENERO 2021

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Prof. Santiago Domingo del Pozo, N.I.F: 52790965P, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor asociado del departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia y jefe clínico del departamento de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Director de la tesis doctoral: “Tratamiento de preservación de fertilidad en pacientes con cáncer de endometrio” de Dña. **M^a Tiermes Marina Martín**, estudiante del programa de Doctorado 3139 (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emite informe **FAVORABLE** para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 8 de marzo de 2021



**ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

Fdo.: Santiago Domingo del Pozo
Director

Agradecimientos

Quiero agradecer de forma especial y sincera,

A mi director de tesis, el **Dr. Santiago Domingo**, por su incansable apoyo, confianza y perseverancia; por haberme enseñado a ver nuestra profesión con otra perspectiva y haber sabido sacar siempre lo mejor de mí.

A **mis colegas de Ginecología Oncológica del Hospital La Fe** por su ayuda, paciencia y asesoramiento; por ser más que compañeros, amigos, por haberme enseñado lo que no se aprende en un libro.

A **todos** los que habéis creído en mi como médica y cirujana y me habéis alentado en esta aventura profesional.

A **mis padres, Teodoro y Tiermes**, por ser mi ejemplo a seguir y animarme siempre a perseguir mis sueños. A **mi hermana Paula y demás familia**, por su cariño y apoyo incondicional durante todo mi trayecto profesional y personal.

A **mis amigos**, a todos ellos, por estar siempre ahí. A **Mikel**, por acompañarme y respaldarme durante toda esta aventura y transmitirme siempre tanto cariño, admiración y respeto por mi trabajo.

A **Verónica Coloma** por su elegante trabajo con la ilustración y diseño de portada. A **Júlia Marco** por su profesionalidad con el diseño y maquetación de esta tesis.

A **todas las pacientes**, porque son las personas de las que más he aprendido en estos años; que son y serán la razón de nuestra dedicación a esta profesión.

En Valencia, a marzo de 2021

*“Sólo si entendemos, nos puede importar.
Sólo si nos importa, podemos ayuadr.
Sólo si ayudamos, podemos salvar”.*

Jane Goodall

*“No hay que temer nada en la vida,
sólo tratar de comprenderlo”.*

Marie Curie

RESUMEN

Introducción	13
Objetivos	15
Metodología	15
Resultados	17
Conclusión	20

**1
INTRODUCCIÓN**

1.1. Introducción a la tesis	23
------------------------------	----

**2
FUNDAMENTACIÓN
TEÓRICA**

2.1. Epidemiología	25
2.2. Factores de riesgo	27
2.3. Clasificación anatomopatológica y molecular	37
2.4. Hiperplasia endometrial	46
2.5. Clínica	53
2.6. Tratamiento estándar del CE	53
2.7. Pronóstico oncológico	54
2.8. CE en mujeres jóvenes	55
2.9. Tratamiento conservador cáncer de endometrio	60
2.10. Pronóstico reproductivo	81
2.11. Pronóstico oncológico en pacientes con tratamiento preservador de la fertilidad	89

**3
HIPÓTESIS DE
TRABAJO Y
OBJETIVOS**

3.1. Planteamiento y relevancia de la investigación	97
3.2. Hipótesis de trabajo y objetivos	98

**4
METODOLOGÍA**

4.1. Aspectos éticos	101
4.2. Ámbito del estudio, cronograma y registro de datos	101
4.3. Criterios de inclusión	102

4.4. Criterios de exclusión	103
4.5. Variables del estudio	103
4.6. Terminología a la hora de evaluar el tratamiento médico y el pronóstico reproductivo	105
4.7. Análisis estadístico	106

**5
RESULTADOS**

5.1. Centros participantes y periodo de estudio	109
5.2. Características basales de las pacientes incluidas en el estudio	110
5.3. Características diagnósticas de las pacientes incluidas en el estudio	112
5.4. Tipo de tratamiento de las pacientes incluidas en el estudio	114
5.5. Respuesta al tratamiento de las pacientes incluidas en el estudio	115
5.6. Pronóstico oncológico de las pacientes incluidas en el estudio	121
5.7. Pronóstico reproductivo de las pacientes incluidas en el estudio	128

**6
DISCUSIÓN**

6.1. Introducción a la discusión	135
6.2. Discusión acerca de las características basales	136
6.3. Discusión acerca de las características diagnósticas	138
6.4. Discusión acerca de la respuesta al tratamiento y pronóstico oncológico	139
6.5. Discusión acerca del pronóstico reproductivo	145
6.6. Limitaciones y fortalezas del estudio	149
6.7. Discusión final e implicaciones prácticas	152

**7
CONCLUSIONES**

155

BIBLIOGRAFÍA

156

ANEXOS

179

Lista de símbolos, abreviaturas y siglas

ACO: anticoncepción oral

aGnRH: análogos de la hormona liberadora de gonadotropina

AM: acetato de megestrol

AMP: acetato de medroxiprogesterona

CE: carcinoma endometrial

D&C: *dilatation & curettage* (dilatación y legrado)

DCE-MRI: *dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging* (RMN con realce de contraste dinámico)

DE: desviación estándar

DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel

DM: diabetes mellitus

DW-MRI: *diffusion-weighted magnetic resonance imaging* (RMN con imagen potenciada o sensible a la difusión)

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EIN: *endometrial intraepithelial neoplasia* (neoplasia endometrial intraepitelial)

FIV: fecundación *in vitro*

hCG: gonadotropina coriónica humana

HE: hiperplasia endometrial

HEA: hiperplasia endometrial con atipia

HESA: hiperplasia endometrial sin atipia

HTA: hipertensión arterial

INE: Instituto Nacional de Estadística

FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (Federación Internacional de Ginecología Y Obstetricia)

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

IA: inhibidor de la aromatasas

ILV: invasión linfovascular

IMS: inestabilidad de microsátélites

LPS: laparoscopia

MMR: *mismatch repair* (sistema de reparación de apareamientos erróneos)

MMRd: *mismatch repair deficiency* (deficiencia en el sistema de reparación de apareamientos erróneos)

OR: *odds ratio*

p53abn: *p53 abnormal* (p53 anormal)

p53wt: *p53 "wild type"* (p53 normal)

Pac: paciente(s)

PE: progresión de la enfermedad

PET: tomografía por emisión de positrones

PO: progestágenos orales

ProMISE: *Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer*

RC: respuesta completa

RE: receptores de estrógenos

RH: receptores hormonales

RMN: resonancia magnética nuclear

RN: recién nacido

RP: respuesta parcial

RProg: receptores progesterona

RR: riesgo relativo

RS: revisión sistemática

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de enfermedad

SM: síndrome metabólico

SOP: síndrome de ovario poliquístico

TC: tomografía computarizada

TCGA: *The Cancer Genome Atlas* (Atlas genómico del cáncer)

THS: terapia hormonal sustitutiva

TRA: técnica(s) de reproducción asistida

vs: versus

ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS

Figuras

TABLA 1	Factores de riesgo y protectores de cáncer de endometrio	28
TABLA 2	Clasificación dualística del CE, según los criterios de Bokhman	38
TABLA 3	Características de las clases moleculares de CE identificadas en <i>The Cancer Genome Atlas Research Network</i> (TCGA)	40
TABLA 4	Criterios diagnósticos esenciales de EIN descritos por Mutter y col	49
TABLA 5	Criterios de selección de las pacientes candidatas a tratamiento preservador de la fertilidad	62
TABLA 6	Principales tratamientos hormonales utilizados en el tratamiento conservador del CE	72
TABLA 7	Criterios de inclusión de las pacientes en el estudio <i>PRE-F-ENDO</i>	102
TABLA 8	Distribución de pacientes según los centros participantes en el estudio	109
TABLA 9	Características clínico-demográficas	111
TABLA 10	Características diagnósticas y pretratamiento	113
TABLA 11	Respuesta al tratamiento según diagnóstico inicial	116
TABLA 12	Respuesta al tratamiento según tratamiento administrado	119
TABLA 13	Razones de las pacientes cometidas a cirugía	122
TABLA 14	Pronóstico oncológico según diagnóstico inicial	125
TABLA 15	Estado final de las pacientes incluidas al terminar el seguimiento	126
TABLA 16	Pronóstico reproductivo según diagnóstico inicial	128
TABLA 17	Evolución de la gestación	131

Figuras

FIGURA 1	Porcentaje estimado de nuevos casos por tipo de cáncer en mujeres españolas en 2018	25
FIGURA 2	Porcentaje de nuevos casos de cáncer de endometrio por grupo de edad	26
FIGURA 3	Porcentaje de muertes por cáncer de endometrio por grupo de edad	27
FIGURA 4	Algoritmo propuesto para la clasificación molecular de los 4 subgrupos de CE	44
FIGURA 5	Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina que revela HEA/EIN 4x (1) y 20x (2)	48
FIGURA 6	Tendencia en la tasa de incidencia ajustada por edad en las mujeres con CE de entre 15 y 39 años con CE de entre 15 y 39 años	55
FIGURA 7	Edad media de primer hijo en España (1980-2019)	56
FIGURA 8	Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina que revela CE G1 (10x) (1) y un CE G2 (10x) (2)	63
FIGURA 9	Visión histeroscópica de una lesión compatible con CE bien diferenciado	65
FIGURA 10	Tipo de tratamiento inicial en la cohorte de pacientes del estudio <i>PRE-F-ENDO</i>	115
FIGURA 11	Evolución de la respuesta en los primeros 24 meses de tratamiento	117
FIGURA 12	Pacientes que consiguen la RC según diagnóstico inicial en los primeros 24 meses de tratamiento	118
FIGURA 13	Diagnóstico anatomopatológico final de las pacientes intervenidas	
FIGURA 13.1.	Diagnóstico histológico final	123
FIGURA 13.2.	Estadio FIGO final de los CE	123
FIGURA 14	Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global	127
FIGURA 15	Algoritmo pacientes sometidas a TRA	130
FIGURA 16	Algoritmo evolución pacientes incluidas en el estudio	132

Anexos

ANEXO 1	Revisión de la literatura de metaanálisis y revisiones sistemáticas acerca del tratamiento preservador de la fertilidad en CE	180
ANEXO 2	Revisión de la literatura de los principales estudios con manejo conservador con DIU-LNG	184
ANEXO 3	Revisión de la literatura de los principales estudios con manejo conservador con HSC	190
ANEXO 4	Revisión de la literatura de los principales estudios con manejo conservador en pacientes con tumores moderadamente diferenciados (G2)	194
ANEXO 5	Características demográficas, clínico-patológicas y tratamiento conservador de las pacientes incluidas en el estudio <i>PRE-F-ENDO</i>	198
ANEXO 6	Pronóstico oncológico de las pacientes incluidas en el estudio <i>PRE-F-ENDO</i>	212
ANEXO 7	Pronóstico reproductivo de las pacientes incluidas en el estudio <i>PRE-F-ENDO</i>	228
ANEXO 8	Aprobación del comité de ética de la institución (CEIm)	242

RESUMEN

Introducción

El diagnóstico de carcinoma endometrial (CE) en mujeres jóvenes en edad fértil es un hecho infrecuente, tan solo el 4% de las pacientes diagnosticadas tienen menos de 40 años. El estándar para el tratamiento del cáncer de endometrio en mujeres jóvenes en edad fértil es la cirugía, llevando a cabo histerectomía y salpingooforectomía bilateral con o sin linfadenectomía de estadificación, con una supervivencia global a 5 años en torno al 93%. Sin embargo, este manejo resulta en una pérdida definitiva del potencial reproductivo. Como alternativa, en casos en los que no se ha cumplido y existe un gran deseo genésico, se puede plantear un tratamiento conservador alternativo basado en el tratamiento médico con progestágenos orales/locales. Los factores que más influyen en el pronóstico cuando se plantea este enfoque de manejo conservador son las características clínicas y patológicas del tumor y la extensión de la enfermedad. Esta opción conservadora se podría considerar en pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma endometrial bien diferenciado (o enfermedad premaligna como hiperplasia atípica) en estadio inicial, cuando el tumor se encuentra confinado en el útero, y no existe infiltración del miometrio. Existen diferentes métodos para la obtención de una muestra endometrial para estudio histológico como la dilatación y legrado, la cánula de aspiración o la histeroscopia.

El diagnóstico histológico debe ser revisado por un patólogo experto para mejorar la precisión de la evaluación histológica. Además, el estadio inicial tiene que ser confirmado mediante resonancia magnética pélvica, y/o ecografía transvaginal de alta resolución. Es necesario una valoración previa multidisciplinar y consensuar con las pacientes este manejo, se debe informar que se trata de un enfoque no estándar y que tienen que estar dispuestas a aceptar un seguimiento exhaustivo durante y después del tratamiento. También deben ser informadas de la necesidad de completar el tratamiento quirúrgico definitivo mediante histerectomía en caso de fracaso del tratamiento y/o después del embarazo.

El tratamiento médico conservador para el cáncer de endometrio se basa en progestágenos orales, fundamentalmente, acetato de medroxiprogesterona (AMP; 400- 600 mg/día) o acetato de megestrol (AM; 160-320 mg/día). Más recientemente se ha introducido el uso de DIU de levonorgestrel (DIU-LNG) como tratamiento alternativo al oral, por su perfil de mejor cumplimiento y menores efectos secundarios. En los artículos publicados hasta la fecha en los que se utiliza mayoritariamente dicho tratamiento, sólo o asociado a los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH), parecen demostrar tasas de remisión y recurrencia similares a los progestágenos orales. La evaluación de la respuesta, en cualquier caso, debe realizarse en los primeros 3-6 meses con una nueva biopsia y una prueba de imagen.

Las tasas de respuesta asociadas con el tratamiento conservador del carcinoma endometrial se sitúan alrededor del 75%, pero las tasas de recurrencia asociadas al mismo son altas, de hasta el 30-40%. Se debe proponer la cirugía definitiva estándar con histerectomía y anexectomía, a quienes no responden, mientras que el tratamiento de mantenimiento puede ser considerado en respondedoras que desean retrasar el embarazo.

Los resultados obstétricos son esperanzadores. Los recientes metaanálisis muestran una tasa global de gestación cercana al 50% y una tasa de nacimientos vivos del 28%, que puede alcanzar el 39% con el uso de técnicas de reproducción asistida (TRA). Por lo tanto, para los pacientes que logran una respuesta completa a los 6 meses, debe fomentarse la concepción y deben ser remitidos a una unidad de fertilidad. Además, el embarazo se asocia con un riesgo reducido de recurrencia del CE.

Para los pacientes con recurrencia de la enfermedad después de una respuesta inicial, se les debe proponer la cirugía como primera opción terapéutica. Además, dada la alta tasa de recurrencia, incluso a largo a largo plazo, después de completar la maternidad, se recomienda un tratamiento estándar con histerectomía y salpingooforectomía. La preservación de los ovarios se puede considerar en casos no seleccionados, dependiendo de los factores de riesgo y de edad del paciente.

La escasa producción científica debido a la baja incidencia de este tipo de tumores y manejo en pacientes jóvenes hace necesarios estudios multicéntricos que ponga de manifiesto cual es la situación actual de preservación de fertilidad en este tipo de pacientes.

Objetivos

OBJETIVO PRIMARIO

Evaluación de la tasa de respuesta al tratamiento conservador en mujeres jóvenes con CE que desean preservar la fertilidad.

OBJETIVO SECUNDARIO

Estudio y descripción de las características demográficas y factores de riesgo de CE en mujeres jóvenes.

Valoración de los resultados oncológicos en pacientes sometidas a este tratamiento preservador de la fertilidad.

Valoración de los resultados reproductivos y obstétricos.

Metodología

La investigación propuesta es un estudio retrospectivo observacional multicéntrico sobre pacientes con CE tratadas mediante tratamiento conservador preservador de la fertilidad en centros españoles entre 2006 y 2019.

El proyecto de investigación de esta tesis doctoral fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamento (CEIm) del Hospital La Fe en abril de 2020.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Mujeres con deseo genésico y diagnóstico de CE en estadio inicial que se hayansometido a tratamiento conservador preservador de la fertilidad.

Se han de cumplir los siguientes requisitos:

- 1 Diagnóstico histológicamente confirmado de HEA/EIN o CE tipo endometriode, G1 o G2.
- 2 Edad < 45 años al diagnóstico.
- 3 Estadio FIGO I (basado en la clasificación FIGO 2009) sin infiltración miometrial, valorado por ecografía y/o RMN.
- 4 No evidencia clínica ni radiológica de afectación de ganglionar y/u otra metástasis en la evaluación preoperatoria.
- 5 Deseo expreso de conservar la fertilidad.
- 6 Tratamiento conservador preservador de la fertilidad con: acetato de medroxiprogesterona (AMP; 400-600 mg/día), acetato de megestrol (AM; 160-320 mg/día), DIU-LNG (DIU de levonorgestrel) combinado o no a análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH).
- 7 Conformidad por escrito mediante consentimiento informado del procedimiento, y seguimiento a medio-largo plazo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos de los pacientes fueron incluidos en una base de datos global constituida al inicio del estudio.

Los datos descriptivos de las variables cuantitativas se presentaron mediante la media y desviación estándar o mediana y rango, mientras que las variables cualitativas se presentaron mediante frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas fueron comparadas mediante la T de Student o Mann-Whitney (ANOVA o Kruskal-Wallis para más de dos grupos de comparación) y las variables cualitativas mediante el Test Chicuadrado de Pearson y el test de Fisher si era necesario. La normalidad se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizó un estudio multivariante, utilizando el modelo de regresión logística binaria, incluyendo aquellos predictores con asociación significativa identificados en el análisis univariante.

Resultados

Un total de 72 pacientes procedentes de 16 centros hospitalarios nacionales fueron incluidas en el estudio.

La mitad de las pacientes tenían sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25$), el 11,1% una obesidad grado II o III. En el momento del diagnóstico, la mayoría de las pacientes (89%) eran nulíparas, de ellas, un 18,8% se habían sometido previamente a un tratamiento de fertilidad. El 12,5% de las pacientes fueron diagnosticados de un síndrome de cáncer hereditario, el 9,7% de síndrome de Lynch y el 2,8% eran portadoras de una mutación BRCA.

En cuanto a la obtención de muestra endometrial, la toma de biopsia por histeroscopia fue el método diagnóstico más frecuente (70,8%), seguida de biopsia por aspiración mediante

cánula o *pipelle* de Cournier (20,8%) y por último mediante D&C (8,3%). Diez pacientes (13,9%) fueron diagnosticadas de HEA/EIN mientras que 62 (86,1%) tenían un diagnóstico histológico inicial de carcinoma endometrioide. El 89% de las pacientes fueron diagnosticadas de tumores bien diferenciados (G1) y el 11% de tumores moderadamente diferenciados (G2) en la biopsia. En todas las pacientes se realizó ecografía vaginal, siendo el grosor endometrial medio $13,3 \pm 5,4$ mm. En 51 pacientes (70,8%) se realizó además una RMN, sin evidencia de tumor en hasta el 39,2% de estas pacientes.

Algo más de la mitad de las pacientes (54,2%) fueron tratadas inicialmente con DIU-LNG, sólo (42,7%) o asociado a AM oral (6,9%), seguido de AM (20,8%) y AMP (16,7%), un 4,2% de las mujeres fueron tratadas con análogos de la GnRH y otro 4,2% con otros progestágenos orales (progesterona, medroxiprogesterona y noretisterona).

En global, el 83,3% de las pacientes respondieron al tratamiento (60/72). El 79,2% de ellas obtuvieron una RC durante el tratamiento (57/72). Treinta y nueve pacientes de las que lograron una remisión completa (68,4%) presentaron una respuesta mantenida y no recayeron nunca durante el seguimiento. Doce mujeres (16,7%) no respondieron al tratamiento, 9 de ellas por persistencia y 3 progresaron durante el tratamiento. La mitad de las pacientes alcanzaron la RC en los primeros 3 meses de tratamiento (50,9%), el 87,7% en los 6 primeros meses y el 96,5% de las pacientes consiguen la RC en el primer año de tratamiento. El tiempo medio global hasta la RC fue de $5,6 \pm 4$ meses.

El 85,7% de las pacientes tratadas mediante DIU-LNG obtuvieron la RC respecto a un 70% con otros tratamientos, sin embargo, esta asociación no fue significativa (OR=2,57; IC del 95% 0,83-7,96; $p=0,106$). Además, el tiempo hasta alcanzarla fue algo menor en el grupo de DIU respecto a otros PO, 5,3 meses respecto a 6,1 meses, pero igualmente no significativo ($p=0,543$).

Observamos, respecto a la respuesta completa (RC), como a medida que se incrementa la edad, el no haber sido diagnosticadas de SOP y el tratamiento con DIU respecto a los otros tratamientos se asocian de manera significativa con la obtención de la RC, siendo el uso de

DIU el mayormente asociado a esta respuesta. De la misma forma, para las recaídas, a medida que incrementa el IMC mayor probabilidad de recaída tras haber obtenido la RC.

Con una media de seguimiento de 58,4 meses (rango 6-159), el 25% de las pacientes incluidas recayó, siendo el tiempo medio hasta la recaída de $32,1 \pm 27,9$ meses. El 61,1% de ellas lo hizo en los primeros 2 años desde el inicio del tratamiento. La cirugía definitiva se llevó a cabo en 42 mujeres. El 38,1% de las cirugías se realizó por un deseo genésico cumplido, el 28,6% por falta de respuesta al tratamiento, el 31% por recaída, el 4,8 por progresión de enfermedad y el 2,4% restante declina continuar con el tratamiento. Hasta en un tercio de las pacientes intervenidas no se encontró lesión residual en la pieza de histerectomía. Los otros dos tercios fueron mayoritariamente CE (54,8%), seguido de hiperplasia (9,5%) y un caso (2,4%) con otra histología (carcinoma seroso de alto grado de endometrio). El estadio final de las 23 pacientes con CE en el espécimen final fue: IA en 18 pacientes (78,3%), IB en 2 pacientes (8,7%), IIIA en 1 paciente (4,3%), IIIB en 1 paciente (4,3%) y IIIC2 en 1 paciente (4,3%). Un total de 10 pacientes (13,9%) fueron finalmente diagnosticadas de un estadio o un grado superior a la inicial. Cuatro mujeres (5,6%) progresaron o recayeron después de la cirugía definitiva. De ellas, tres mujeres lo hicieron con enfermedad diseminada abdominal y fallecieron por la enfermedad, lo que supone una tasa de mortalidad en nuestra muestra del 4,2%.

En cuanto al pronóstico oncológico a los 2 y 5 años, la supervivencia libre de enfermedad fue de 96,9% y 92,6% y la supervivencia global de 98,3% y 93,5%, respectivamente.

Globalmente, 39 (54,2%) mujeres intentaron gestar, de las cuales 29 (40,3%) lo consiguieron. La edad media de las pacientes que intentaron concebir fue de 33,2 años. De forma más precisa, la tasa de gestación es del 74,4% en nuestra serie. De estas 29 mujeres, 25 consiguen un RN vivo lo que supone una tasa de RN vivo del 64,1%. Casi el 75% de las pacientes fueron derivadas a la Unidad de reproducción y fueron sometidas a un tratamiento de fertilidad con el fin de conseguir una gestación. De las 29 pacientes que lograron finalmente un embarazo, 22 (75,9%) lo consiguieron mediante técnicas de reproducción asistida (TRA). Estas veintin-

vee mujeres tienen un total de 43 gestaciones (40 únicas y 3 gemelares) y 33 RN vivos: 13 abortos (1 gestación ectópica), 3 partos pretérminos (1 gemelar) y 27 gestaciones a término (2 gemelares). La vía de parto fue vaginal en el 60% y mediante cesárea en el 40% de las gestaciones. Dieciocho pacientes completan el tratamiento quirúrgico una vez han cumplido el deseo genésico.

Conclusión

Podemos concluir que tratamiento preservador de la fertilidad en mujeres jóvenes con estadios iniciales de CE es un manejo seguro y eficaz en base a los datos obtenidos que debe plantearse cuando la mujer manifieste expresamente el deseo de conservar su potencial reproductivo, cumplan de manera estricta los criterios y se realice una evaluación previa minuciosa para descartar enfermedad extrauterina. Además, hemos podido confirmar que la alternativa al tratamiento oral, el DIU-LNG, es una opción fiable y afectiva, incluso, asociada a mayores tasas de respuesta.

Las pacientes sometidas a este tratamiento cumplen en un porcentaje aceptable su objetivo de ser madres y tener un recién nacido vivo.

El pronóstico oncológico global es excelente si las candidatas cumplen los criterios de inclusión y son seleccionadas rigurosamente.

Es importante recordar que este enfoque sigue siendo un tratamiento no estandarizado y debe ofrecerse solo en el marco de protocolos aprobados y multidisciplinarios realizados en centros oncológicos.

¿Qué sabemos acerca del manejo conservador del CE?	¿Qué añade la presente tesis?
Conocemos los principales factores de riesgo y características de las mujeres jóvenes con CE gracias a estudios retrospectivos y revisiones sistémicas/metaanálisis, no existen hasta la fecha grandes estudios prospectivos randomizados.	Ofrece por primera vez datos homogéneos sobre los factores de riesgo, características basales, diagnósticas, terapéuticas en mujeres de nuestro país
Existen algunas series, con diferente tamaño muestral, que incluyen pacientes con tumores moderadamente diferenciados y tratadas con DIU-LNG.	Es una de las mayores series que incluye pacientes con tratamiento con DIU-LNG y carcinomas endometrioides moderadamente diferenciados (G2).
Los principales tratamientos orales y locales han demostrado seguridad y eficacia, sin existir consenso acerca del mejor tratamiento, dosis ni duración del tratamiento.	Hemos corroborado la seguridad y eficacia de estos tratamientos en nuestra población y, además, hemos precisado que el tratamiento con DIU-LNG se asocia a mayores tasas de respuesta al tratamiento.
El pronóstico oncológico en este subgrupo de pacientes es excelente.	En nuestra serie también se ha podido ratificar, sin embargo, es importante recalcar que la pequeña diferencia en la tasa de mortalidad pone de manifiesto la necesidad de un diagnóstico inicial preciso y de completar la cirugía una vez se complete el deseo genésico.
El pronóstico reproductivo muestra datos inconstantes con tasas de gestación y RN vivo muy variables.	Conocemos exactamente las pacientes que intentan gestar, por lo que ofrecemos datos concretos y altas tasas de fertilidad, tratamiento de reproducción asistida y de resultados obstétricos.

1 INTRODUCCIÓN

1.1.

Introducción a la tesis

El cáncer de endometrio (CE) es uno de los tumores más frecuentes en los países desarrollados, habitualmente es diagnosticado en estadios inicial, por ello, gracias a esta detección precoz, tiene un excelente pronóstico. Aunque se presenta mayoritariamente en mujeres posmenopáusicas, la edad de presentación está disminuyendo, derivado, fundamentalmente, de los cambios alimentarios y de estilo de vida cada vez más patentes en nuestra sociedad occidental. Al mismo tiempo, estamos asistiendo en los países desarrollados a un progresivo retraso en la edad media de la maternidad.

Por todo ello, cada vez con mayor frecuencia, diagnosticamos este tumor en mujeres en edad reproductiva que no han completado su deseo genésico y desean conservar la fertilidad sin que ello afecte a su pronóstico oncológico, lo que convierte su detección, tratamiento y el asesoramiento en un desafío clínico en estas mujeres.

La presente tesis versa acerca de este manejo conservador, del pronóstico reproductivo y oncológico en estas mujeres que desean preservar su potencial reproductivo.

2

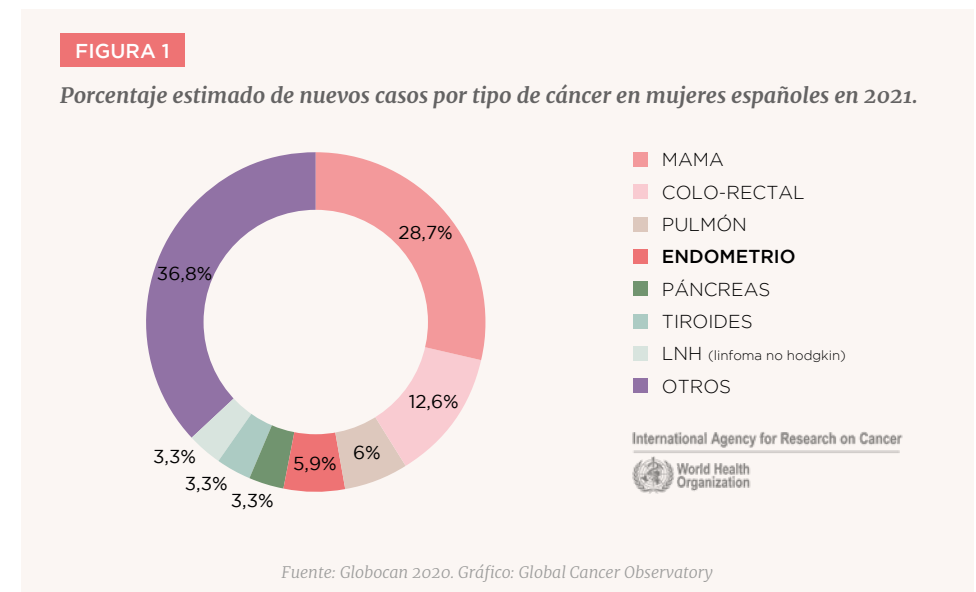
FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1. Epidemiología

Denominamos cáncer de endometrio o carcinoma endometrial (CE) al tumor maligno que se origina en la mucosa que recubre el útero.

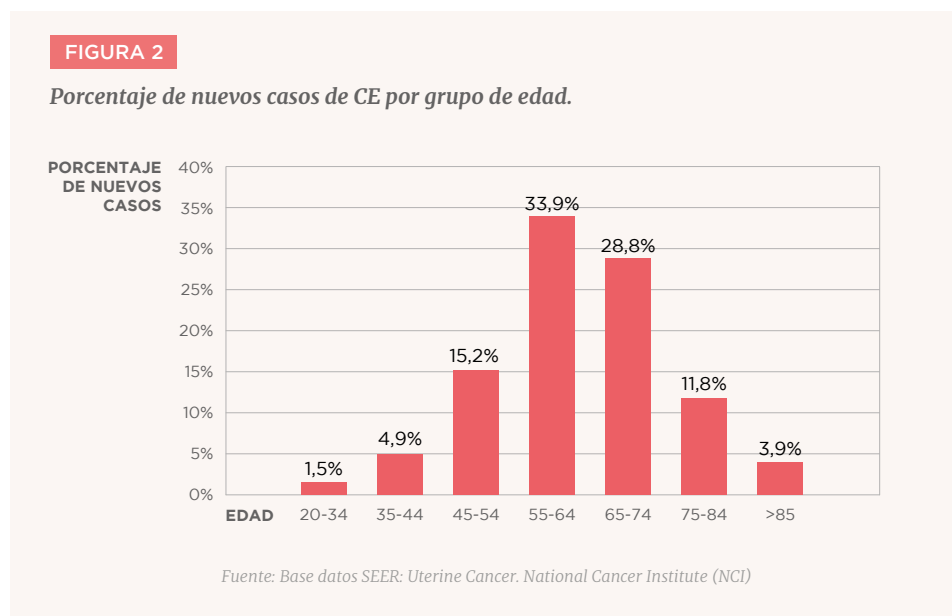
El CE se trata de uno de los tumores más frecuentes en la mujer. Es el 6º tumor en incidencia en el mundo con 382.069 casos diagnosticados estimados al año y produce 89.929 muertes al año mundialmente (1,2).

En los países desarrollados se trata del tumor ginecológico más frecuente, siendo en el 4º tumor en incidencia en las mujeres por detrás de mama, colon y pulmón (2,3) (Figura 1) con una tasa de incidencia relativa ajustada por edad en España de 13,7 por 100.000 habitantes/año (6784 casos anuales). Supone la 9ª causa de muerte por cáncer en las mujeres en nuestro país con tasa de mortalidad de 2,2 por 100000 habitantes/año (1660 muertes anuales) (2).



Aunque su incidencia ha ido en aumento desde el año 1983, se ha registrado un descenso en la mortalidad de cerca de un 1,5% anual en los últimos 10 años (4). Se ha evidenciado un incremento constante de la incidencia en los países desarrollados, lo que ha sido atribuido principalmente a la creciente presencia de enfermedades metabólicas (obesidad, diabetes e hipertensión) ligadas a factores relacionados con el estilo de vida (sedentarismo, malos hábitos alimentarios, etc.) (5,6).

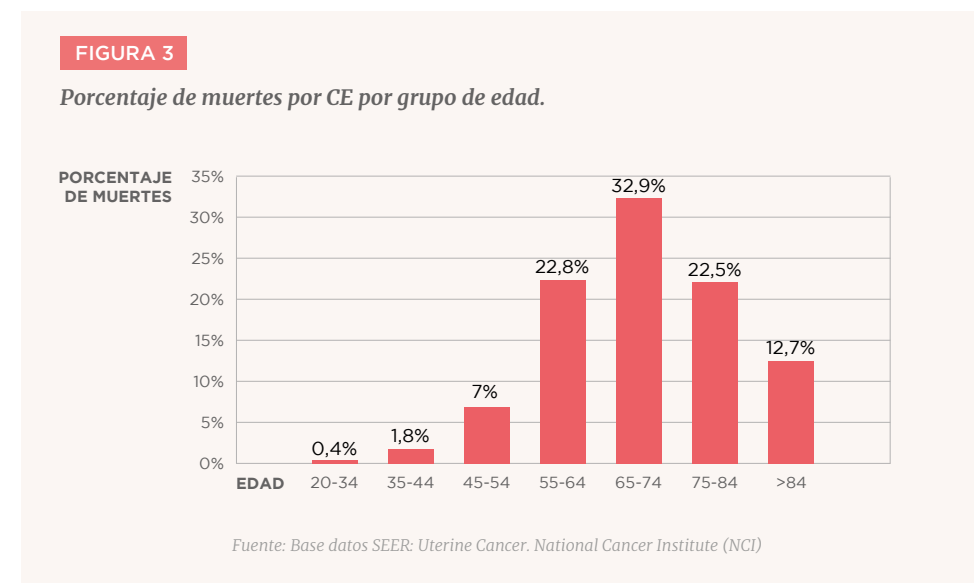
La mayoría de estos tumores se detectan en mujeres posmenopáusicas, ente 55 y 64 años, con una edad media al diagnóstico de 63 años (Figura 2). Se ha descrito una incidencia de CE de aproximadamente el 15% en pacientes \leq 50 años y del 5% en pacientes \leq 40 años (7).



La mayoría de los CE se diagnostican en estadios iniciales, el 67% se encuentran confinados al útero en el momento de la detección. Un 20% tiene extensión a ganglios regionales y tan sólo un 9% de las pacientes presentan metástasis a distancia al diagnóstico. Por ello, tienen

un pronóstico favorable, con una supervivencia global a 5 años del 81,2%, que alcanza un 95% cuando se diagnostica en estadio inicial, desciende al 69,4% cuando existe afectación ganglionar y al 17,3% cuando se presentan metástasis al diagnóstico (1).

Respecto a la mortalidad, la mayor franja de muertes las encontramos entre las mujeres de 65 a 75 años (Figura 3). Con una media de edad al fallecimiento de 70 años.



2.2. Factores de riesgo

Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de este tumor, fundamentalmente relacionados con el desarrollo del carcinoma endometriode (8) (Tabla 1).

TABLA 1

Factores de riesgo y protectores de CE.

Factores de riesgo	Factores protectores
Edad	Paridad
Exposición prolongada a estrógenos	Tabaquismo
Uso de tamoxifeno	Uso de anticonceptivos orales
Síndrome metabólico (obesidad, DM)	Actividad física
Años de menstruación	Fitoestrógenos en la dieta
Nuliparidad	
Historia de cáncer de mama	
Síndrome de Lynch	
Terapia hormonal sustitutiva (THS) sin oposición de progesterona	
Familiar de primer grado con CE	

CE: cáncer de endometrio; DM: diabetes mellitus; THS: terapia hormonal sustitutiva.

FACTORES DE RIESGO

Edad

La edad es uno de los principales factores de riesgo, ya que la mayoría de los CE aparecen en mujeres tras la menopausia (9). Hasta un 85% de los tumores endometriales se diagnostican en mujeres >50 años (1).

Existe un decalaje en la edad de diagnóstico entre los carcinomas endometrioides (tipo I) y los serosos (tipo 2), siendo diagnosticados estos últimos a una edad superior (10). La edad, además, es considerada un factor independiente que confiere peor pronóstico en pacientes con CE (11).

Hiperestrogenismo

La exposición prolongada a estrógenos sin oposición de gestágenos se ha considerado uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo del CE tipo I. Conocemos que la terapia hormonal sustitutiva (THS) exclusivamente con estrógenos aumenta el riesgo de CE entre 2 y 20 veces, y el riesgo es mayor cuanto mayor es la duración del tratamiento. Los estrógenos estimulan la proliferación de las células endometriales, inhiben la apoptosis y promueven la angiogénesis (12). Este estado de hiperestrogenismo se da también el síndrome de ovario poliquístico (SOP) que cursa con anovulación crónica o en los tumores productores de estrógenos y se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de endometrio (9).

Sobrepeso y obesidad

El sobrepeso y la obesidad son los principales factores de riesgo para su desarrollo, presentes en casi el 50% de las pacientes con CE. Un IMC >25 kg/m² duplica el riesgo de CE y un IMC >30 kg/m², lo triplica, según un gran estudio prospectivo estadounidense (13). Un IMC por encima de la normalidad en la infancia o adolescencia también se asocia con un mayor riesgo de desarrollar este cáncer (14). Así mismo, la pérdida de peso en las mujeres con obesidad mórbida sometidas a cirugía bariátrica se asocia con una disminución del riesgo de desarrollar CE y muerte a largo plazo (15).

El mecanismo que subyace a su desarrollo es un estado de hiperestrogenismo; en las mujeres premenopáusicas, el sobrepeso origina resistencia a la insulina, hiperandrogenismo de origen ovárico, anovulación y una deficiencia crónica de progesterona. En mujeres peri/posmenopáusicas, este incremento de peso produce un aumento la concentración de estrógenos circulantes procedentes de la conversión (aromatización) periférica de andrógenos. Además, la obesidad se relaciona con un

estado de inflamación crónica, alteración en las vías de las adipocitocinas y secreción de insulina, desregulación del metabolismo lipídico y angiogénesis tumoral, que tiene un efecto en el desarrollo y la progresión del CE. A nivel molecular, parecen estar implicadas varias vías como KRAS y el complejo PTEN/p27Kip1 en la relación entre obesidad y progresión tumoral (16).

La asociación entre obesidad y el cáncer de endometrio es mayor en el caso de los carcinomas de tipo I, pero también se ha demostrado para los carcinomas de tipo II (17).

Diabetes Mellitus, hipertensión arterial y síndrome metabólico

Otros factores de riesgo como el sedentarismo y la hipertensión arterial son independientes del IMC como factores de riesgo, aunque relacionados también con el sobrepeso y la obesidad (8-10). La HTA se relacionada epidemiológicamente con un aumento de CE, pero existen pocos datos acerca de si es un factor de riesgo independiente (9).

De la misma forma, se ha demostrado que niveles altos de insulina en ayunas (hiperinsulinemia) y la resistencia a la insulina se han asociado a mayor riesgo de desarrollar CE, independientemente del estatus menopáusico (19) y del IMC (12). Además, la insulina disminuye los niveles de la hormona fijadora de hormonas sexuales (SHBG), aumentando los niveles de estrógenos libres circulantes (12).

La obesidad y la diabetes tienen muchas características patológicas comunes: resistencia a la insulina (hiperinsulinemia), hiperglucemia, metabolismo anormal de las grasas, hiperlipidemia e inflamación crónica. Muchos estudios han informado que estas características pueden promover la aparición y el desarrollo de CE actuando directamente sobre las células tumorales o regulando el microambiente tumoral (6).

Como se ha estudiado ampliamente, el CE es uno de los cánceres más estrechamente relacionados con las enfermedades metabólicas (20). Varios estudios han demostrado que el síndrome metabólico caracterizado por obesidad, diabetes e hipertensión está estrechamente relacionado con la incidencia y el pronóstico adverso del CE. Esta triada de obesidad, diabetes e hipertensión es conocida como la “triada metabólica” del CE.

Tamoxifeno

Las mujeres con cáncer de mama tienen también un riesgo incrementado de CE, incluso de histología serosa (21). Este hecho se ha relacionado con el uso de tamoxifeno, indicado en los subtipos con receptores hormonales positivos. Este fármaco tiene un efecto agonista sobre el endometrio modulando las vías de proliferación relacionadas con genes estrógeno-dependientes, así como otras vías no relacionadas con ellos y no del todo conocidas (22). Su administración aumenta el riesgo de desarrollar CE, así como de lesiones endometriales benignas (23-25): riesgo relativo (RR) de 2 para tratamiento de 2 a 5 años de duración y de 6,9 para tratamientos de más de 5 años de duración (22). A su vez, en mujeres con hiperplasia endometrial sin atipia previa al inicio del tratamiento, el riesgo de progresión es de aproximadamente el 50% después de 2 años de tratamiento (22). Este aumento del riesgo interesa tanto a premenopáusicas como a posmenopáusicas y se mantiene hasta 5 años después de finalizar el tratamiento (26).

Nuliparidad

Durante la gestación se produce un aumento significativo de progestágenos que son importantes protectores contra el CE, por ello, la nuliparidad se ha considerado un factor de riesgo, aún más importante si también se da una historia de

infertilidad (27). Además, las mujeres nulíparas tienen mayor número de ciclos ovulatorios a lo largo de su vida, en comparación con las multíparas por el embarazo y la lactancia, lo que supone una mayor exposición a estrógenos circulantes (28). Varios estudios han concluido que las mujeres nulíparas tienen un riesgo significativamente elevado de CE en comparación con las multíparas, y este riesgo, además, disminuye con la paridad. A mayor número de gestaciones, menor riesgo de CE, especialmente antes de la menopausia. Si bien se ha observado, además, una disminución del riesgo en mujeres con edades más avanzadas en el último parto, esto parece tener más relación con el tiempo transcurrido desde el último nacimiento, y así el riesgo parece aumentar a medida que aumenta el tiempo desde el último parto (29).

Infertilidad

La relación de este factor de riesgo con el CE tiene que ver con los ciclos anovulatorios (28). Ya hemos mencionado previamente, que la anovulación crónica aumenta los niveles de estrógenos circulantes produciendo una exposición crónica del endometrio a ellos sin oposición de progestágenos. Por todo ello, las pacientes con SOP tienen un riesgo aumentado de CE a todas las edades, especialmente en la premenopausia (30).

Menarquia precoz y menopausia tardía

Al igual que los factores de riesgo previos, estos dos se relacionan con diversos tipos de cánceres hormono-dependientes (mama, endometrio, etc.) por un mayor número de ciclos menstruales y una exposición estrogénica más prolongada (28).

Un meta-análisis publicado en 2015, demostró que la edad de la menarquia se relacionaba inversamente con la incidencia de CE, de forma que, por cada 2 años

de retraso en la edad de la menarquia se producía una reducción del 4% en el riesgo de desarrollarlo. Sin embargo, no fueron capaces de distinguir si puede haber diferencias en función del tipo histológico (31).

En cuanto a la edad de menopausia, el riesgo de CE llega hasta el 67% en pacientes con menopausia entre los 50 y los 54 años, y asciende hasta el 79% por encima de los 55 años, con respecto a mujeres con menopausia antes de los 45 años (11) (4). La menopausia por encima de los 55 años casi duplica el riesgo (RR 1,8) con respecto a la menopausia por debajo de los 50 años (32).

Raza

El cáncer de endometrio tiene una mayor incidencia en mujeres caucásicas respecto a mujeres hispanas, asiáticas y de raza negra (11). Sin embargo, en las últimas décadas el aumento global en la incidencia de cáncer de endometrio ha sido especialmente patente en las mujeres de raza negra. Los principales factores de riesgo conocidos para el desarrollo del CE ejercen efectos similares en mujeres blancas y negras (33). Sin embargo, la tasa de mortalidad en pacientes de raza negra es un 26% mayor que la de las mujeres caucásicas, tras ajustar por factores como comorbilidad, IMC, estadio y tipo tumoral, ya que estos tumores se diagnostican con más frecuencia en estadios más avanzados, menor grado de diferenciación y tipos histológicos de peor pronóstico que las mujeres caucásicas (34).

Dieta

La dieta influye sobre el riesgo de CE, como factor independiente de la obesidad (35). Una dieta rica en grasas, carnes rojas e hipercalórica incrementa el riesgo de CE por su estrecha relación con la obesidad y el aumento en el metabolismo estrogénico causado por las grasas ingeridas (11,35).

Factores de riesgo hereditario

El riesgo asociado a la historia familiar de CE ha sido documentado en diversos metaanálisis y estudios poblacionales (36,37). La presencia de un familiar afecto se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CE.

Además, el CE puede formar parte de algún síndrome de cáncer hereditario. El más relacionado y conocido es el síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (HNPCC). Se trata de un síndrome hereditario de transmisión autosómica dominante causado por mutaciones germinales en alguno de los 4 genes que codifican las proteínas reparadoras de errores de apareamiento (mismatch repair; MMR) del ADN: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 (38), el cual se asocia a un riesgo acumulado de desarrollar CE a lo largo de la vida de hasta el 40-60% (39,40). Las series más largas en familias con síndrome de Lynch muestran un riesgo acumulado de CE a los 70 años substancialmente mayor en las portadoras de la mutación en MLH1, del 54%, y pronostica una peor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes \leq 60 años (41-43). Además de CE, el síndrome de Lynch se asocia a un mayor riesgo de otros tumores entre los que se encuentran el cáncer de ovario con un riesgo acumulado a lo largo de la vida descrito entre 6-12% (44), por lo que hay que considerarlo a la hora de decantarse por un tratamiento conservador.

Otro de los síndromes hereditarios que se asocia con CE son las mutaciones BRCA. Si el CE es un tumor asociado a BRCA ha sido objeto de controversia durante mucho tiempo. El *Breast Cancer Linkage Consortium* mostró un mayor riesgo de CE en mujeres BRCA1 (RR 2,65), pero no en mujeres BRCA2 (45,46). De manera similar, Segev et al. encontraron un riesgo incrementado en mujeres BRCA1 (tasa de incidencia estandarizada 1,91) (47). Otros estudios posteriores han hallado también una posible asociación entre el CE seroso y las mutaciones de BRCA1 (48-50). Otro gran

estudio multicéntrico reveló que las mujeres portadoras de mutaciones de la línea germinal BRCA1 que se sometieron a salpingooforectomía radical sin histerectomía tenían un mayor riesgo de desarrollar CE seroso, sobre todo en aquellas que fueron tratadas con tamoxifeno (51). La evaluación del riesgo de CE en las pacientes portadoras de una mutación BRCA1/2 es un tema de importante trascendencia clínica, porque puede afectar a las recomendaciones actuales sobre la extensión del procedimiento de reducción del riesgo. Si el riesgo absoluto es realmente elevado, puede ser prudente discutir la opción de histerectomía como parte de la cirugía de reducción de riesgo en las portadoras de mutaciones BRCA1 y, quizás, en BRCA2.

Mutaciones del gen PTEN (frecuente en CE esporádicos) también han demostrado asociarse con una mayor probabilidad de desarrollar CE (52). Las pacientes con síndrome de Cowden, que presentan esta mutación en la línea germinal, tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama, tiroides, sistema urinario y endometrio. De hecho, el CE es uno de los criterios mayores para su diagnóstico. El riesgo acumulado de desarrollarlo es del 13-19%, frente a un 2-4% en la población general. La mayor parte de los cánceres de endometrio en estas pacientes se diagnostican entre los 30 y los 50 años (52).

FACTORES PROTECTORES

Tabaquismo

El tabaquismo también parece reducir el riesgo de CE debido a su efecto antiestrogénico (53,54). En mayoría de los estudios de cohortes publicados se ha observado que las mujeres fumadoras o exfumadoras tienen un riesgo menor de cáncer de endometrio que aquellas no fumadoras. No obstante, es bien conocido

el efecto deletéreo sobre la salud del tabaquismo y, en concreto, sobre las enfermedades cardiovasculares y otro tipo de tumores (55,56).

Multiparidad

Como ya hemos explicado anteriormente la multiparidad se ha asociado con una menor incidencia de CE (29,57). Además, algunos estudios han demostrado que la edad en el primer parto está también relacionada con el riesgo de CE. En 2012, se publicó una revisión de 17 estudios sobre la influencia de la edad materna en el último parto sobre el riesgo de CE. El estudio concluyó que cuanto mayor es la edad de la mujer en el último parto, menor riesgo de cáncer, disminuyendo un 13% por cada 5 años que se retrasa la edad en la que se da a luz al último hijo (58). Además, otro estudio parece dilucidar que el número de gestaciones influye inversamente en el riesgo (59). No se han demostrado diferencias en la incidencia de los diferentes subtipos de CE según la paridad (60).

Anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva

De igual forma, los anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva (THS) que contienen estrógenos y progestágenos también reducen el riesgo, sobre todo en mujeres obesas (14,15). Además de los anticonceptivos, la medroxiprogesterona y los dispositivos intrauterinos liberadores de gestágenos también se consideran factores protectores frente al CE (9).

El uso de anticonceptivos combinados reduce el riesgo de CE hasta un 50%, pudiendo llegar hasta un 80% en casos de uso prolongado (10 años); este efecto, además, persiste hasta 20-30 años después del cese del tratamiento y se prolonga durante la menopausia (63,64).

Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

La inflamación crónica y los niveles elevados de citocinas proinflamatorias, prostaglandinas y ciclooxigenasa, así como el estrés oxidativo, aumentan la división celular, el daño sobre el ADN y suponen un potencial riesgo de malignidad (65). En concreto, el aumento en los niveles de marcadores inflamatorios, como la ciclooxigenasa-2 (COX-2), pueden aumentar el riesgo de CE. Además, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) podrían disminuir la síntesis de estrógenos, fuertemente relacionados con el cáncer de endometrio (66).

Un estudio de cohortes que incluyó a más de 22.000 mujeres, demostró que el uso regular de ácido acetilsalicílico a largo plazo se asoció inversamente con el riesgo de CE, principalmente tipo I y en pacientes no fumadoras (50). La disminución del riesgo con el uso de AINES, incluido el ibuprofeno y el naproxeno, no ha podido ser demostrada (65,66).

2.3.

Clasificación anatomopatológica y molecular

2.3.1.

Clasificación histopatológica del CE

Clásicamente el CE se ha dividido en 2 subtipos en base a sus características histológicas, expresión de receptores hormonales y grado (10,20,67). Las características epidemiológicas, clínicas y morfológicas (Criterios de Bokhman), así como las patológicas, moleculares y las alteraciones genéticas comunes se resumen en la siguiente tabla (Tabla 2):

TABLA 2

Clasificación dualística del CE, según los criterios de Bokhman.

	Tipo 1	Tipo 2
Prevalencia	60-70%	30-40%
Características clínicas asociadas	Síndrome metabólico: obesidad, HTA, hiperglucemia, hiperlipidemia y elevación concentración de estrógenos	Ninguna
Grado	Bajo	Alto
Expresión RH	Positiva	Negativa
Histología	Endometriode	No endometriode: seroso, células claras
Lesión precursora	Hiperplasia con atipia	Ninguna
Estabilidad genética	Diploide, IMS frecuente (40%)	Aneuploide
Mutación TP53	No	Sí
Sensibilidad a progestágenos	Alta	Baja
Pronóstico (supervivencia a 5a)	Bueno (85%)	Malo (55%)

a: años; CE: cáncer de endometrio; HTA: hipertensión arterial; IMS: inestabilidad de microsatélites; RH: receptores hormonales.

El tipo I es el subtipo más frecuente y con mejor pronóstico, de histología endometriode, se desarrolla en un ambiente de hiperestrogenismo, presenta receptores hormonales y es dip-

loide desde el punto de vista molecular. El tipo II son CE no endometrioides, de alto grado, aneuploides, con frecuente mutación de TP53, receptores hormonales negativos y se asocian con un mayor riesgo de metástasis y mal pronóstico (10).

Desde el punto de vista molecular, el tipo I presenta alteraciones en la vía PI3K/AKT/mTOR en cerca del 90% de estos tumores, mutaciones en KRAS en aproximadamente el 20% y el 12% de estos cánceres alberga una mutación de FGFR2 (68). Los CE tipo II incluyen una variedad de subtipos histológicos, cada uno mostrando distintas características moleculares y genómicas (68-70). El subtipo seroso comparte rasgos genéticos con el cáncer triple negativo de mama y el seroso de alto grado de ovario (71), con mutación de TP53 en 60-91% de los casos (68,72). El subtipo de células claras tiene similitudes con su homónimo de ovario como mutaciones en el gen ARID1A en un 20-40% de los casos y amplificación de HER2 en un 27-44% (73).

Aunque esta clasificación se ha utilizado durante muchos años en algoritmos para la toma de decisiones clínicas, su valor pronóstico sigue siendo limitado debido a la alta variabilidad interobservador y a que aporta escasa información acerca de biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta a tratamiento (74,75). El 20% de los CE endometrioides (tipo 1) recaen, mientras que el 50% de los no endometrioides (tipo 2) no lo hacen (10). Además, hay un porcentaje importante de tumores endometrioides, entre un 15-20%, que se presentan como tumores de alto grado, y no está claro dónde encajan en este modelo dualista (71,76).

2.3.2. Clasificación molecular del CE

Por ello, en la última década, se ha intentado caracterizar el CE desde un punto de vista genético y molecular. En el año 2013, el estudio del atlas genómico del CE (*The Cancer Genome Atlas; TCGA*) llevado a cabo por el *National Cancer Institute* y el *National Human Genome Research Institute*, incluyó un análisis genómico, transcriptómico y proteómico de 373 cánceres de endometrio, permitió clasificar los tumores endometriales en 4 grandes subgrupos moleculares (68,77) (Tabla 3):

TABLA 3

Características de las clases moleculares de CE identificadas en *The Cancer Genome Atlas* Research Network (TCGA).

	POLE (ultramutado)	IMS (hipermutado)	Número de copias bajo	Número de copias alto
Aberraciones en el número de copias	Baja	Baja	Baja	Alta
Metilación IMS/MLH1	IMS mixto alto, bajo, estable	IMS alto	IMS estable	IMS estable
Mutaciones genéticas habituales	POLE (100%) PTEN (94%) PIK3CA (71%) PIK3R1 (65%) FBXW7 (82%) ARID1A (76%) KRAS (53%) ARID5B (47%)	PTEN (88%) RPL22 (37%) KRAS (35%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (40%) ARID1A (37%)	PTEN (77%) CTNNB1 (52%) PIK3CA (53%) PIK3R1 (33%) ARID1A (42%)	TP53 (92%) PPP2R1A (22%) PIK3CA (47%)
Tasa de mutaciones	Muy alta	Alta	Baja	Baja
Tipo histológico	Endometriode	Endometriode	Endometriode	Seroso, endometriode y mixto
Grado tumoral	Mixto (G1-3)	Mixto (G1-3)	G1-2	G3
Pronóstico	Bueno	Intermedio	Intermedio	Malo

G: grado; IMS: inestabilidad de microsatélites.

POLE ultramutado (*POLE ultramutated*):

Se trata de un grupo pequeño donde se engloban tumores con un alto número de mutaciones en el gen de la DNA polimerasa, implicada en la regulación del ciclo celular y reparación del ADN, lo que incrementa el número de mutaciones, estimulando la génesis tumoral. Este subgrupo está compuesto fundamentalmente por carcinomas endometrioides; los tumores de bajo grado representan el 6,4%, y los de alto grado el 17,4% de la cohorte del *The Cancer Genome Atlas*. Curiosamente, a pesar de una alta proporción de carcinomas endometrioides grado 3, los tumores en este subgrupo muestran un pronóstico excelente sin recurrencias independientemente del grado del tumor (68,78) y a pesar de mostrar, en una alta proporción, un alto grado histológico (60%), atipia nuclear marcada y mutaciones en TP53 (35%) (79,80). Están además asociados frecuentemente a pacientes jóvenes.

Hipermutados con inestabilidad de microsatélites (IMS) (*microsatellite instability hypermutated*):

Este subgrupo se caracteriza por una alta tasa de mutaciones y disminución del número de copias. En el estudio TCGA, la mayoría de los tumores en este subgrupo mostraron una disminución de la expresión de ARNm de MLH1 secundaria a la hipermetilación del promotor MLH1, con la consecuente inactivación de la transcripción génica y la pérdida de la expresión proteica. Otras mutaciones comúnmente encontradas en el subgrupo incluyen mutaciones en ARID5B, PTEN y mutaciones en los genes de la familia de las 3-fosfatidilinositol-quinasa, incluidos PIK3CA y PIK3R1. Este subgrupo tiene un pronóstico intermedio. De forma similar al subgrupo POLE, este grupo estaba compuesto exclusivamente por carcinomas endometrioides: el 28,6% de los tumores endometrioides de bajo grado y 54,3% de los endometrioides de alto grado en el estudio del TCGA (68).

Número de copias bajo

(*copy-number-low microsatellite stable*):

Este subgrupo tiene mutaciones en 16 genes diferentes, con frecuente alteración de PI3K (92% de los tumores), alteración en la vía de RTK/RAS/ β -catenina (83%) y mutaciones somáticas en CTNNB1 (52%). Este subgrupo incluye más de la mitad de los carcinomas endometrioides de bajo grado (60%), un 8,7% de los endometrioides de alto grado, un 2,2% de los carcinomas serosos y un 25% de los carcinomas de histología mixta (68).

Número de copias alto

(*copy-number-high serous-like*):

Los tumores comprendidos en este subgrupo presentan alteraciones en genes que dan lugar a la desregulación del ciclo celular (CCNE1, PIK3CA, MYC y CDKN2A) y mutación del gen TP53 (90%). Las mutaciones de los genes PTEN y KRAS en este subtipo son muy infrecuentes y de mal pronóstico. Incluye la mayoría (97,7%) de los cánceres de endometrio serosos, el 75% de los de histología mixta y el 25% de los cánceres endometrioides de alto grado que muestran inestabilidad genómica, con una alta variación en el número de copias somáticas. Es el subgrupo de peor pronóstico (68).

Esta reciente clasificación molecular tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, ya que cada uno de los grupos presenta diferencias en la evolución clínica, respuesta al tratamiento y pronóstico. Además, podría guiar o servir de base en ensayos clínicos sobre diferentes dianas terapéuticas.

Debido a que no resultaba viable realizar la secuenciación de los tumores de manera rutinaria en todos los laboratorios dado su elevado coste, 2 estudios evaluaron posteriormente diferentes enfoques para generar sistemas de clasificación molecular prácticos y factibles (75,81). Aunque los subgrupos de estos grupos de estudios no fueron idénticos al estudio TCGA, integraron alteraciones moleculares similares, asignando una clasificación molecular de acuerdo con el estado de IMS, mutación POLE y mutación TP53 / expresión p53.

En el año 2015, investigadores de la Universidad y la Agencia del Cáncer de la Columbia Británica (Vancouver, Canadá) propusieron un posible algoritmo basado en el uso de cuatro marcadores subrogados de las principales alteraciones moleculares, que permitiría agrupar los CE de acuerdo a la nueva clasificación molecular del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) sin la necesidad de utilizar herramientas genómicas que conllevan un importante esfuerzo económico y de recursos (75). Esta herramienta de clasificación de gran utilidad clínica fue denominada ProMisE (*Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer*). La propuesta fue publicada por los mismos autores en el año 2016 y posteriormente su confirmación en el año 2017 hasta la versión definitiva en febrero 2018 (74,82,83).

El algoritmo propuesto consiste (Figura 4):

1

En primer lugar, se realiza un análisis inmunohistoquímico (IHQ) de las proteínas reparadoras de los apareamientos incorrectos del ADN (MLH1/MSH2/MSH6/PMS2) para determinar los CE del subgrupo “hipermutados con IMS (*MMRd*)”.

2

Seguido de la secuenciación del gen POLE para identificar el subgrupo “POLE ultramutados” (*POLE ultramutated*).

3

Finalmente, se realiza la detección mediante IHQ de la presencia o ausencia de expresión a nivel nuclear de la proteína p53 para diferenciar entre el subgrupo p53 anormal (p53abn) o “número de copias alto” y el subgrupo p53 normal (p53wt) o “número de copias bajo”.

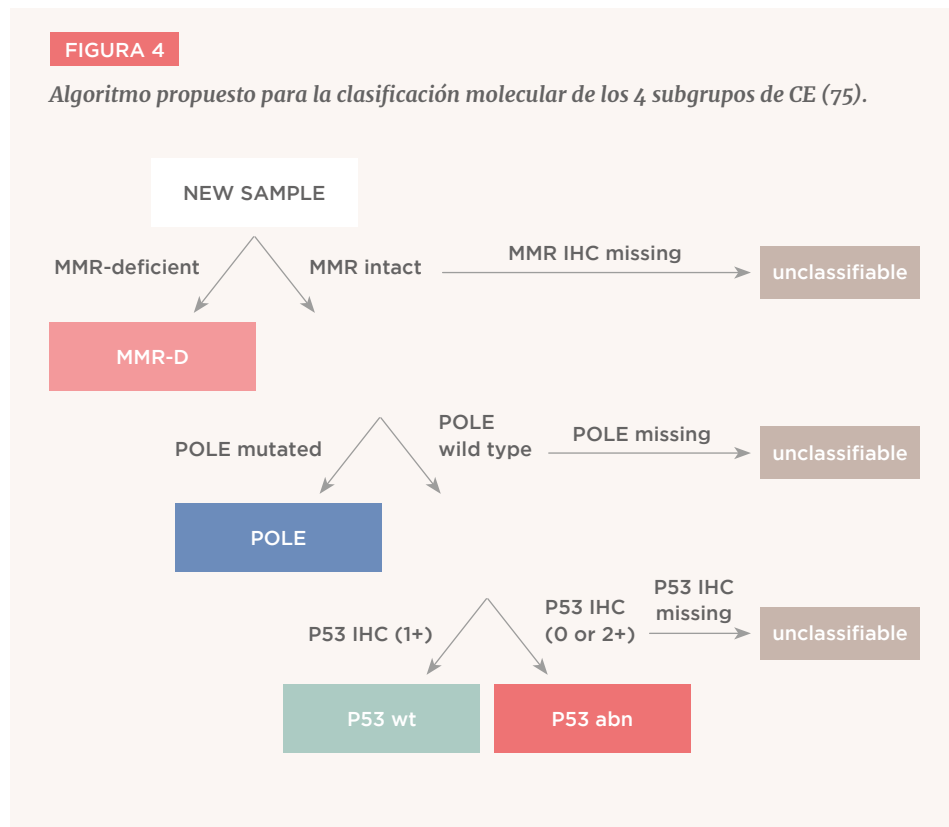
Esta herramienta se ha validado y está empezando a implantarse en los centros con el fin de distribuir a las pacientes de acuerdo con estos determinados grupos de riesgo (83,84).

La utilización de esta herramienta nos permite realizar una clasificación más precisa en cuanto al pronóstico de las pacientes afectas por carcinoma endometrial comparado con los estándares actuales basados en otros parámetros clínico-patológicos. Por ejemplo, las características clínicas de las pacientes que pertenecen al subgrupo considerado p53 anormal o “número de copias alto” suelen ser de edad avanzada, bajo índice de masa corpórea, tumores de alto grado y peor pronóstico mientras que los tumores que presentan mutaciones en el gen POLE y que suelen ser estables se asocian a mejor pronóstico y supervivencia global.

Más adelante, varios grupos han realizado estudios exploratorios con el objetivo de investigar si la aplicación de este análisis molecular podría perfeccionar la evaluación inicial del riesgo, la necesidad de tratamiento adyuvante e identificar alteraciones sobre las que actuar en los CE de alto riesgo. Stelloo y su grupo demostraron que los grupos con mejor pronóstico fueron los tumores pertenecientes al grupo POLE y los de IMS con una SLE a los 5 años del 93% y 95%, respectivamente (81). En un estudio posterior de seguimiento de una cohorte de pacientes derivadas de los ensayos clínicos PORTEC- 1 y PORTEC-2 concluyeron que tener en cuenta los subgrupos moleculares de CE y la extensión de la invasión linfovascular (ILV) mejoró de manera notable la estratificación del riesgo de cada paciente comparada con la formación de grupos pronósticos en función simplemente de las características clínico-patológicas (85).

En la práctica clínica, este algoritmo nos ayuda a estratificar a las pacientes en grupo de riesgo y nos ayuda a decir quiénes se podrían beneficiar de un tratamiento adyuvante o evitarlo a pesar de su grado histológico. Además, permite identificar alteraciones moleculares que pueden servir como diana terapéutica a la hora de elegir un tratamiento más individualizado.

En relación a nuestro tema de estudio, además, puede ser muy relevante en aquellas pacientes interesadas en preservar su fertilidad (83). Este algoritmo puede ser aplicado en las biopsias diagnósticas, lo cual puede contribuir a la identificación de los tumores de mal pronóstico. Esto nos permite clasificar a las pacientes con CE en subgrupos de riesgo, para, de esta forma, seleccionar mejor a las pacientes que se beneficiarían de un tratamiento conservador o aquellas que tiene un peor pronóstico.



2.4. Hiperplasia endometrial

El carcinoma endometrioide o tipo I parece desarrollarse a partir de una lesión precursora que es la hiperplasia endometrial con atipia o neoplasia intraepitelial endometrioide (HEA/EIN).

Histológicamente la hiperplasia endometrial (HE) representa un espectro de alteraciones morfológicas en el cual la proliferación anormal de las glándulas endometriales da lugar a un incremento en la relación glándula/estroma, a una arquitectura glandular anormal y atipia nuclear en comparación con el endometrio en fase proliferativa del ciclo (86). Se desarrolla en el contexto de una estimulación crónica del endometrio a estrógenos sin oposición de progesterona (87). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de HEA son similares a los asociados con CE explicados anteriormente.

La importancia clínica del diagnóstico de la HE se relaciona con el riesgo a largo plazo de progresión a CE endometrioide y generalmente se acepta que la presencia de atipia citológica es la principal característica histológica cuando se evalúa el potencial maligno de las HE (88). Se han propuesto varios métodos de clasificación histológica de la HE a lo largo de la historia con el objetivo de correlacionar sus características citológicas y arquitecturales con el riesgo de progresión a CE endometrioide (89), los dos principales son:

El Sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) descrito en 1994 y revisado en 2003 y 2014.

El sistema de Neoplasia Endometrial Intraepitelial (EIN) introducido en 2000 (90) y aprobado en 2014 por la OMS como parte de su clasificación más reciente de tumores de los órganos reproductores femeninos.

En la primera clasificación de la OMS de 1994 (OMS94) se describían 4 categorías de HE:

Hiperplasia simple sin atipia.

Hiperplasia simple con atipia.

Hiperplasia compleja sin atipia.

Hiperplasia compleja con atipia.

Estos cuatro grupos parecían correlacionarse con diferentes lesiones evolutivas a largo plazo. Las tasas de progresión a CE fueron: 1% la hiperplasia simple sin atipia, 3% la hiperplasia compleja sin atipia, 8% la hiperplasia simple con atipia y 29% la hiperplasia compleja con atipia, respectivamente, para las cuatro categorías (91). De forma similar, se mostró una probabilidad del 40% de desarrollar CE tras un diagnóstico de hiperplasia con atipia (que incluye variantes simples y complejas), en comparación con una probabilidad del 10% cuando la atipia no estaba presente (92).

Cuando se introdujo por primera vez, este sistema se consideró un enfoque mejorado para la clasificación de HE ya que correlacionó las características histológicas de las lesiones de HE con los datos de resultados clínicos. Sin embargo, la naturaleza subjetiva de este producía una variación diagnóstica significativa entre patólogos y su reproducibilidad demostró ser algo deficiente (93).

Tras la identificación de las limitaciones en el sistema de la OMS, en 2000, el *Endometrial Collaborative Group* introdujo el concepto de EIN (*endometrial intraepithelial neoplasia*), como parte de un nuevo sistema de clasificación (90). El concepto de EIN incorporó avances en la comprensión morfológica e introdujo la novedosa investigación molecular que se estaba desarrollando en el campo de las lesiones precursoras de cánceres en ese momento. El sistema de clasificación EIN divide las lesiones endometriales hiperplásicas en dos grupos:

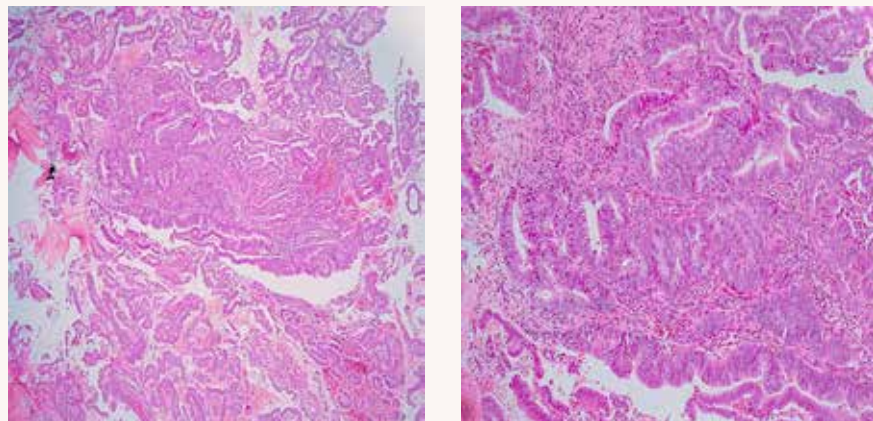
Hiperplasia endometrial benigna (HE benigna).

Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN).

Así, las lesiones EIN se definen como proliferaciones monoclonales de glándulas endometriales premalignas alteradas arquitectónicamente y citológicamente que son propensos a la transformación maligna en CE endometriode (90). Esta distinción se basa en criterios de diagnóstico objetivos (arquitectura, morfología citológica, diámetro, etc.) que se puede determinar en una tinción con hematoxilina y eosina (H&E) de una muestra endometrial (94) (Figura 5).

FIGURA 5

Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina que revela HEA/EIN 4x (1) y 20x (2).



Para el diagnóstico se aplican 5 características morfológicas estrictas y todas ellas deben cumplirse en cada caso para mantener un alto nivel de especificidad diagnóstica y valor predictivo (Tabla 4. Figura 5).

TABLA 4

Criterios diagnósticos esenciales de EIN descritos por Mutter et al. (95).

Criterios EIN	Características
Arquitectura	El área de las glándulas excede la del estroma (glándulas / estroma > 1). Lesión compuesta de glándulas individuales, que pueden ramificarse ligeramente y variar en forma.
Citología	Las características nucleares y/o citoplásmicas de las células epiteliales de las glándulas con arquitectura anormal son distintas de las glándulas endometriales normales circundantes. Puede incluir cambios en la polaridad nuclear, pleomorfismo nuclear o alteración estado de diferenciación citoplasmática.
Tamaño	La dimensión longitudinal máxima de la lesión es >1 mm
Exclusión lesiones benignas	Condiciones benignas con criterios superpuestos: endometrio proliferativo desordenado, secretor final, endometrio del segmento uterino inferior, pólipos, etc.
Exclusión lesiones cancerosas	Carcinoma si patrones de crecimiento más complejos: glándulas laberínticas, áreas sólidas o crecimiento cribiforme significativo.

El mecanismo que subyace al desarrollo de EIN propone que se producen alteraciones genéticas en las células endometriales, inicialmente a un nivel indetectable al microscópico óptico. Estas células “latentes” alteradas genéticamente pueden estar presentes durante muchos

años en el ciclo endometrial (95). Con el paso del tiempo, debido a la acumulación del daño genético, los clones mutados de mayor riesgo se afirman fenotípicamente, exhibiendo características arquitectónicas y citológicas que son indicativo de EIN. Estas células mutadas están sujetas al influjo endocrino con los estrógenos actuando como promotores y los progestágenos (naturales o sintéticos) actuando como supresores. Variaciones en el balance entre los reguladores endocrinos pueden determinar la progresión a CE frente a la involución de la lesión hiperplásica (95). Según este modelo, las lesiones premalignas se denominan EIN para distinguirlos de los cambios difusos asociados al estímulo estrogénico del endometrio benigno. La hiperplasia EIN es una “lesión localizada reconocible histológicamente compuesta por una proliferación clonal de glándulas y que suelen presentar una o varias de las anomalías genéticas”.

Los datos sugieren que el sistema de clasificación EIN predice con mayor precisión la progresión a CE que el sistema OMS de 1994 (96). En un estudio noruego con 477 hiperplasias, el 13% de las hiperplasias con atipia y el 2,3% de las hiperplasias sin atipia progresaron (HR = 7); mientras que el 19% de los EIN progresaron en comparación con tan sólo el 0,6% de los no EIN (HR = 45). La tasa de progresión fue del 3% en las hiperplasias simples, del 22% en las hiperplasias complejas, del 17% en las hiperplasias simples sin atipia y del 38% en las hiperplasias complejas con atipia con EIN, en comparación con unas tasas de progresión del 0-2% del total de hiperplasias si no había EIN. La clasificación EIN detectó lesiones precancerosas (sensibilidad 92%) mejor que de la clasificación OMS94 en las hiperplasias con atipia en conjunto (67%) o las hiperplasias atípicas complejas solas (46%). En el modelo de regresión de Cox, además, la presencia de EIN fue el índice de pronóstico más importante para el desarrollo de un CE futuro (96).

El sistema EIN ofrece un método de clasificación robusto y reproducible que se correlaciona bien con el riesgo de progresión de HE a CE. Asimismo, otra ventaja que ha demostrado el sistema de clasificación EIN es su reproducibilidad entre observadores y facilidad de instaurarlo en la práctica habitual de un patólogo (97).

En 2014, la OMS actualizó y publicó la 4ª edición de Clasificación de Tumores de los Órganos Reproductores Femeninos (86). Esta nueva edición aclara la posición de la OMS sobre la clasificación de la HE y avala el sistema de diagnóstico EIN. La OMS 2014 diferencia la HE en dos categorías:

—
Hiperplasia endometrial sin atipia (HESA).

—
Hiperplasia endometrial con atipia (HEA/EIN).

La evaluación histopatológica subjetiva basada en los criterios objetivos de EIN se realiza en muestras de tejido teñidas con H&E y se basa principalmente en criterios morfológicos pero puede ser sustentado por marcadores IHQ adicionales y alteraciones moleculares como una forma de estratificar aún más a los pacientes con mayor riesgo para la progresión maligna (98) o en los casos más dudosos (98,99).

COEXISTENCIA DE CE

Otro punto crítico es la existencia de CE concomitante cuando en una biopsia endometrial se diagnostica una hiperplasia. Los datos que encontramos en la literatura clásica hablan de entre un 17-25% de CE concomitante cuando se diagnostica una HEA por biopsia endometrial (100,101). Sin embargo, estudios más recientes han concluido que la presencia concomitante de CE con HEA puede ser considerablemente mayor: entre el 43 y 50%, con una invasión miometrial en ellos entre el 75-89% (102,103).

El Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) presentó los datos de un estudio prospectivo en el que incluyeron 289 mujeres diagnosticadas de HEA y sometidas a histerectomía posteriormente, todas las muestras fueron revisadas por los mismos anatomopatólogos. La revisión de las muestras de biopsia de HEA se interpretó de la siguiente manera:

El 25,6% de las muestras fueron diagnosticadas como menos de HEA.

El 39,8% fueron diagnosticadas de forma similar (HEA).

El 29,1% fueron diagnosticados como CE.

El 5,5% restante no hubo consenso sobre el diagnóstico de biopsia.

La tasa de CE concurrente en las muestras de histerectomía analizadas fue del 42,6%, similar al 45,9% de otro estudio llevado a cabo en el *John Radcliffe Hospital* de Oxford. Entre ellos, el 31% presentaban, además, invasión miometrial y el 11% infiltraban >50% del miometrio (104).

Tratamiento de la HEA

El tratamiento estándar de la HEA/EIN consiste, al igual que en el carcinoma ya establecido, en la histerectomía total y salpingooforectomía bilateral, preferiblemente, por vía mínimamente invasiva. Se podría valorar la conservación de los ovarios en mujeres menores de 45 años, en estos casos se recomienda realizar salpinguectomía bilateral (32).

Si consideramos el tratamiento conservador, tanto para la HESA con para HEA/EIN, las estrategias terapéuticas son similares al tratamiento del CE en estadio inicial que desarrollaremos a continuación. Los diferentes estudios y revisiones sistemáticas muestran unas tasas de regresión excelentes en cuanto a la eficacia del tratamiento médico tanto oral como intrauterino en la HE (105,106). Destacar que el tratamiento con DIU-LNG tuvo una tasa de regresión más alta que el AMP cíclico en la terapia de hiperplasia endometrial sin atipia e hiperplasia endometrial (con y sin atipia) en mujeres no obesas, con una tasa de regresión similar, si bien limitada, para mujeres obesas (105).

2.5. Clínica

El principal síntoma de las pacientes con CE es el sangrado anómalo, bien en forma de hemorragia uterina anómala, menorragia o hipermenorrea en pacientes pre y perimenopáusicas o en forma de metrorragia posmenopáusica. El 95% de las pacientes con CE presentan sangrado anormal, a veces asociado a leucorrea y piometra, sin embargo, tan sólo un 10% de las pacientes posmenopáusicas que presentan sangrado vaginal tienen una patología maligna (107)

En algunos casos, el diagnóstico es fortuito durante un examen ecográfico rutinario en el que se evidencia un engrosamiento endometrial. El punto de corte en pacientes asintomáticas en la menopausia es de 3mm, a partir del cual está indicado realizar una biopsia endometrial (67,108).

Otros síntomas que las pacientes describen son dolor pélvico, dificultad miccional y dispareunia.

En estadios más avanzados, los síntomas son similares a los que presentan las mujeres con cáncer de ovario avanzado, con dolor abdomino-pélvico difuso, distensión abdominal, saciedad precoz y cambios en el ritmo intestinal o miccional.

Actualmente, no existen estrategias de cribado poblacional eficientes y consensuadas para el diagnóstico precoz del CE, por lo que se debe insistir en la presencia de signos y síntomas de sospecha para el diagnóstico en estadios iniciales (67).

2.6. Tratamiento estándar del CE

El tratamiento estándar para el tratamiento del CE en estadios iniciales es la histerectomía y la salpingooforectomía bilateral con o sin linfadenectomía pélvica en casos alto riesgo (32).

La vía mínimamente invasiva ha demostrado ser factible con menor morbilidad y similares resultados oncológicos que la vía abierta (109,110). La linfadenectomía forma parte de la estadificación quirúrgica del CE, sin embargo su papel en estadios precoces de bajo riesgo no está tan claro y persisten las controversias acerca de su indicación, su extensión y su papel terapéutico en el manejo de la enfermedad (32). Más recientemente, se ha incorporado en el tratamiento la técnica de detección del ganglio centinela en el CE, ya que las grandes series sugieren que aumenta la detección de micrometástasis y células tumorales aisladas, disminuyendo la morbilidad (111).

2.7. Pronóstico oncológico

Los factores pronósticos más importantes en el endometrio cáncer son el estadio FIGO, el tipo histológico y grado de diferenciación (8). El estadio FIGO refleja la supervivencia a 5 años, que varía según las series, pero está alrededor del 85% para el estadio I, el 75% para el estadio II, 45% para el estadio III y 25% para la enfermedad en estadio IV (112,113). Si nos centramos en tumores sin infiltración miometrial, las tasas reportadas se encuentran en torno al 90-93% de SG a los 5 años, y, si tenemos en cuenta la gradación tumoral además, los tumores grado 1 alcanzan hasta un 95% y los tumores grado 2 un 92% de SG a los 5 años en mujeres tratadas de forma estándar (8,113).

Específicamente, el riesgo de afectación ganglionar pélvica y/o paraórtica en tumores de bajo grado (G1) sin invasión miometrial es menor del 1%. Por ello, el pronóstico basal de las pacientes jóvenes con CE, con estadios I de bajo grado, es excelente con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años mayor del 95% (8,112), ya que presentan características histopatológicas favorables.

2.8. CE en mujeres jóvenes

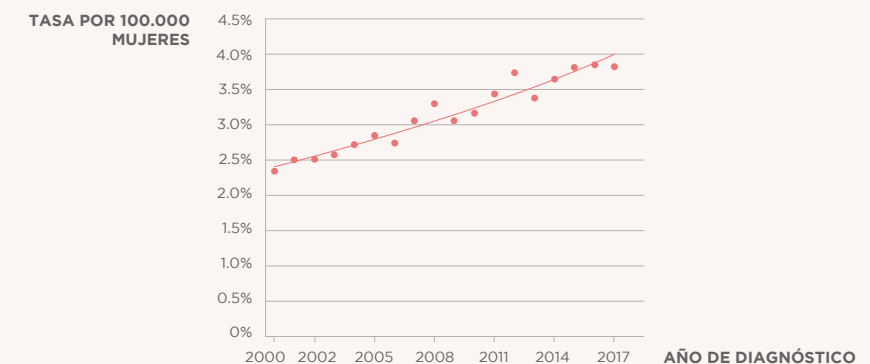
2.8.1. Epidemiología del CE en mujeres jóvenes

El CE supone la 8^o causa de cáncer en las mujeres entre 30 y 49 años en nuestro país, con una tasa de mortalidad extremadamente baja en este subgrupo de 0,41 por 100.000 habitantes/año (2). Aproximadamente el 15-20% de los CE se desarrolla en mujeres premenopáusicas (1-3); de ellas tan solo el 6,4% se presentan en mujeres menores de 44 años y representan el 2,2% de las muertes por CE (Ilustración 1 y 2).

Al igual que en la postmenopausia, la tendencia actual es hacia un incremento de la incidencia en mujeres jóvenes (<40 años), achacable sobre todo a cambios menos saludables en los hábitos de vida (1) (Figura 6).

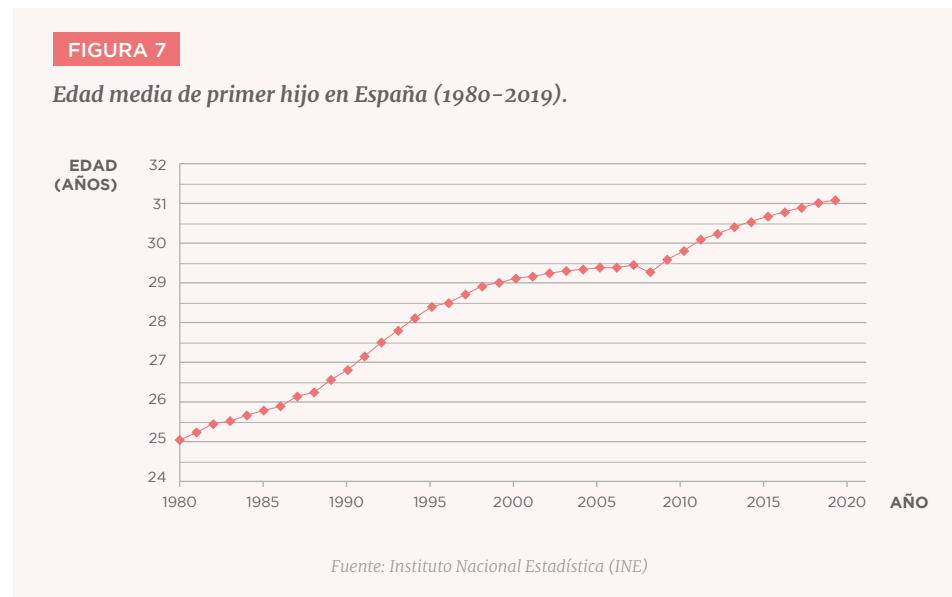
FIGURA 6

Tendencia en la tasa de incidencia ajustada por edad en las mujeres con CE de entre 15 y 39 años.



Fuente: Base datos SEER: Uterine Cancer. National Cancer Institute (NCI) (1)

Además, con el retraso en la edad de la maternidad, en continuo incremento desde hace varias décadas como vemos en el siguiente gráfico (Figura 7) (259), la probabilidad de diagnosticarlo antes de cumplirse el deseo genésico está también incrementando.



Las mujeres jóvenes tienen un mejor pronóstico que las pacientes de mayor edad, ya que suele presentarse en estadios precoces y bien diferenciado con tasas de supervivencia >95% (8,112,114,115).

2.8.2.

Factores de riesgo en mujeres jóvenes con CE

Si nos centramos en el grupo de edad de pacientes < 50 años, podemos percibir como la mayoría de las pacientes de este grupo muestran un perfil clínico característico con IMC >25 y tasas de obesidad que varían entre 52-58%, diabetes mellitus, hipertensión, infertilidad,

nuliparidad y menstruaciones irregulares (7,114,116-120). Todo ello englobado dentro del llamado síndrome metabólico como hemos desarrollado anteriormente.

Entre los factores de riesgo de estas pacientes jóvenes cabe destacar también la asociación de CE y el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Estas pacientes tiene un riesgo aumentado de CE a todas las edades, especialmente en la premenopausia (30).

Según un estudio retrospectivo focalizado en las características clínicas y patológicas de 327 pacientes con CE y edades comprendidas entre 15 y 49 años (121), dos tercios de ellas presentaban un estado hiperestrogénico derivado de fuentes endógenas (por ejemplo, obesidad, síndrome de ovario poliquístico (SOP)) o exógenas (por ejemplo, Tamoxifeno) o se sospechaba que eran portadoras del síndrome de Lynch en base a los antecedentes familiares, análisis IHQ o pruebas de línea germinal para la detección de mutaciones en los genes MMR. Sin embargo, el tercio restante de las mujeres jóvenes de esta cohorte carecía de cualquiera de estos factores de riesgo tradicionales. Este subconjunto más pequeño de pacientes jóvenes con CE son mujeres delgadas con IMC normal y tiene más probabilidades de tener mutaciones en los genes MMR o síndrome de Lynch que las pacientes obesas (41,122).

Clásicamente, se han reportado tasas de deficiencia de MMR en pacientes jóvenes con CE entre el 5% y 34% (123-125). Sin embargo, estudios más recientes revelan tasas menores de alteraciones en la expresión de proteínas MMR, en torno al 10%, en tumores de pacientes ≤ 40 años de edad; otro estudio realizado en portadoras de la mutación en MLH1 describe un riesgo de desarrollar CE que no llega al 2% en las mujeres por debajo de los 40 años (126), lo que podría indicar que el síndrome de Lynch no está asociado con una edad más temprana de diagnóstico de CE como históricamente se pensaba (43,127). Actualmente, las guías clínicas recomiendan el cribado de deficiencias en el sistema reparador de ADN, especialmente en mujeres <50 años, mediante el análisis de la expresión de las proteínas MMR por IHQ o la detección de IMS en la muestra tumoral, con unas tasas de concordancia entre el análisis germinal y la IHQ de cerca del 90% (128).

Las series más largas en familias con síndrome de Lynch muestran un riesgo acumulado de CE a los 70 años substancialmente mayor en los portadores de la mutación en MLH1, sin embargo, este riesgo no llega al 2% en las mujeres por debajo de los 40 años (126). Además de CE, el síndrome de Lynch se asocia a un mayor riesgo de otros tumores entre los que se encuentran el cáncer de ovario con un riesgo acumulado descrito entre 6–12% (44), por lo que hay que considerarlo a la hora de decantarse por un tratamiento conservador.

2.8.3.

Histopatología del CE en mujeres jóvenes

La mayoría de los tumores de endometrio en pacientes jóvenes son de histología endometrioides, bajo grado, se diagnostican en estadios precoces, son de menor tamaño, tienen menor invasión miometrial e invasión del espacio linfocascular negativa (7,114). Sin embargo, tienen mayor probabilidad de cáncer de ovario sincrónico con una tasa que varía entre el 10–29% de las pacientes (7,129–131).

A pesar de esta mayor incidencia de cáncer de ovario sincrónico, los tumores presentan características histopatológicas favorables, por lo que este hecho no afecta a la supervivencia global (117,131).

2.8.4.

Biomarcadores predictores de respuesta en CE en mujeres jóvenes

Existen diferentes marcadores de predicción de respuesta al tratamiento con progestágenos estudiados en pacientes sometidas a un manejo conservador (clínicos, histopatológicos y moleculares), pero ninguno de ellos validado a día de hoy (132).

Asimismo, hasta la fecha es escasa la literatura acerca del perfil molecular de los tumores de endometrio en pacientes que desean preservar la fertilidad. Britton et al. describieron que

el 19% de las mujeres de <50 años fueron clasificadas dentro del grupo MMRd y el 64% como p53wt. Además, señalaron que los diferentes subtipos moleculares se asociaban estrechamente con el pronóstico oncológico, incluyendo supervivencia global y la asociada a la enfermedad (133). Por otro lado, Stewart et al. hicieron referencia en su artículo a la implementación de la clasificación ProMisE para mejorar la reproducibilidad en identificar los diferentes grupos de riesgo, entre ellos las pacientes jóvenes (134).

Chung et al. presentaron el primer estudio publicado acerca de la implementación de la clasificación molecular previa al tratamiento preservador de la fertilidad. En él identifican por primera vez biomarcadores en las muestras de tejido de las biopsias para predecir la respuesta al tratamiento y pronóstico. En este estudio las 57 pacientes se clasificaron según los 4 subtipos moleculares: 15,8% MMRd, 3,5% POLE, 78,9% p53wt y 1,8% p53abn. Concluyeron que las pacientes con deficiencia en las proteínas MMR presentaron una peor respuesta al tratamiento conservador y respuesta global que aquellas con p53wt: menores tasas de respuesta completa y respuesta parcial global y a los 6 meses, además de diferencias significativas en la probabilidad de RC en las curvas de Kaplan–Meier. No pudieron realizar un estudio comparativo con los subtipos POLE y p53abn por insuficiente número de pacientes en estos grupos (135).

Otro informe preliminar presentado en el congreso anual de la Sociedad de Ginecología Oncológica (SGO) en marzo de 2020 acerca de la aplicación de la nueva clasificación en 48 mujeres con EIN/CE, reveló que el fenotipo p53abn estaba asociado con un menor tiempo hasta progresión tras el tratamiento con DIU–LNG (136).

Otros estudios se han centrado en identificar biomarcadores pronósticos en CE en paciente jóvenes, como la relación entre la expresión de receptores hormonales (RH) y respuesta al tratamiento, con resultados variables y, a veces, contradictorios. Raffone *et al.* evaluaron si la expresión de *RE/RProg* podría predecir la respuesta al tratamiento y demostraron que su expresión predice la respuesta al DIU–LNG, pero no a los progestágenos orales. Stelloo *et al.* a su vez reportaron que el estatus hormonal se correlacionaba con el subtipo molecular

en estadios precoces de CE (85). Sin embargo, Yamazawa et al. encontraron que hasta un 50% de las mujeres con expresión negativa de RProg respondía al tratamiento (137). En un análisis exploratorio del reciente estudio de Chung, este observó que la expresión de RProg se relaciona con una mejor respuesta al tratamiento respecto a las pacientes sin expresión de RProg. Sin embargo, concluyó que los hallazgos debían ser valorados en estudios futuros (135). A día de hoy, no hay consenso acerca de la relación entre la expresión de estos receptores nucleares y la respuesta al tratamiento, por lo que las guías clínicas no recomiendan realizarla determinación de manera rutinaria previa al tratamiento.

Toda esta información, aunque reveladora y valiosa, requiere ser validada en estudios prospectivos. Sin embargo, todo parece indicar que la utilización de la clasificación ProMisE podría proporcionar información pronóstica en cuanto a respuesta al tratamiento conservador en el subgrupo de pacientes jóvenes con CE que desean preservar su fertilidad.

2.9. Tratamiento conservador cáncer de endometrio

Como hemos mencionado anteriormente, tan sólo un 4% de los CE se diagnostican en mujeres <40 años (138). Sin embargo, una gran proporción de estas mujeres, hasta el 70% en algunas series, diagnosticadas antes de los 40 años, son nulíparas (117). La opción de un tratamiento alternativo que preserve la capacidad reproductiva es a día de hoy un manejo no protocolizado ni estándar y se debe plantear sólo en los casos en lo que la mujer exprese su deseo de completar el deseo genésico. La elección del tratamiento conservador se basa a día de hoy en las características clínicas de las pacientes e histológicas del tumor como presentaremos a continuación y, en un futuro reciente, ir implementado la información molecular en este algoritmo diagnóstico con el fin de hacer una mejor selección de las pacientes, individualizar el tratamiento y optimizar los resultados de respuesta al tratamiento y reproductivos.

2.9.1.

Implicación funcional y psicológica

El tratamiento estándar del CE consiste en la extirpación del útero y los anejos, lo que conlleva una pérdida de la capacidad reproductiva y menopausia quirúrgica. Cuando esto ocurre en mujeres jóvenes que aún no han completado su deseo genésico, la preservación de la fertilidad representa un punto de suma importancia. El objetivo de una vida mejor para las supervivientes de CE y la esperanza de ser madre representan un aspecto fundamental para mejorar la autoestima y la calidad de vida de estas pacientes (139). Por esta razón, las recientes guías clínicas recomiendan que, aunque el enfoque inicial debe estar centrado en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, los profesionales deben discutir con sus pacientes el impacto que tiene el tratamiento del cáncer en la fertilidad, para orientar a las mujeres a elegir entre diferentes opciones de preservación de la fertilidad, si es posible.

Estudios recientes apoyan la idea de que la infertilidad tiene implicaciones que van más allá de las necesidades reproductivas inmediatas de los pacientes (140,141). Muchas de estas mujeres se benefician extraordinariamente de trabajar sobre cuestiones psicosexuales cruciales en una psicoterapia previa o durante el tratamiento (142). De acuerdo con todas estas consideraciones, es evidente que la preservación de la fertilidad tiene un valor fundamental para estas mujeres. De hecho, la literatura actual sobre este tema confirma que las pacientes creen que el asesoramiento sobre fertilidad debe tratarse como un tema esencial en la atención integral de su cáncer. Además, un asesoramiento adecuado para la preservación de la fertilidad permite reducir los sentimientos de ansiedad y preocupación relacionados con la fertilidad y mejora significativa de la calidad de vida relacionada con la salud en las pacientes jóvenes con cáncer (143,144).

2.9.2.

Criterios selección

El tratamiento conservador del CE sólo debe plantearse en mujeres en edad fértil que tengan un fuerte deseo genésico y que cumplan los siguientes criterios (32) (Tabla 5):

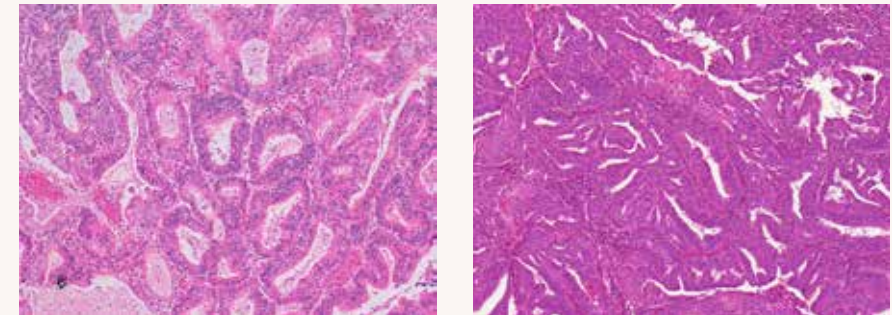
TABLA 5

Crterios de seleccin de las pacientes candidatas a tratamiento preservador de la fertilidad.

1	Diagnstico de adenocarcinoma endometrial de histologa endometrioide o lesiones premalignas como hiperplasia endometrial con atipia (HEA/EIN).
2	Grado de diferenciacion de la FIGO: bien diferenciado (G1) o moderadamente diferenciado (G2) (Figura 8) (*).
3	Estadio FIGO I (basado en la clasificacin FIGO 2009) SIN infiltracin miometrial (**).
4	No evidencia clinica ni radiologica de afectacin extrauterina, ganglionar y/u otra metstasis en la evaluacin preoperatoria.
5	Deseo expreso de conservar la fertilidad.
6	Tratamiento conservador preservador de la fertilidad con: medroxiprogesterona (AMP; 400-600 mg/dia), acetato de megestrol (AM; 160-320 mg/dia), DIU-LNG (DIU de levonorgestrel) combinado o no a anlogos de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH).
7	No contraindicacin para el tratamiento mdico.
8	Paciente con capacidad para aceptar un seguimiento y control a medio-largo plazo.

FIGURA 8

Seccin histolgica de una biopsia endometrial teida con hematoxilina y eosina que revela CE G1 (10x) (1) y un CE G2 con diferenciacion escamosa (10x) (2).



(*). La seguridad oncolgica del tratamiento conservador en tumores moderadamente diferenciados no est completamente establecida. Aunque los ltimos estudios han demostrado tasas de RC (73,9-76,5%) y recurrencia (23-41,1%) similares a las observadas en los tumores bien diferenciados, esta evidencia se basa en pequeas series de casos retrospectivas (145-150) (Anexo 3), por lo que debe ser interpretada con precaucin. De forma similar, las tasas de gestacin tras el tratamiento mdico con una tasa global de nacidos vivos de 28,5% (145), parecen ser similares a los tumores ms diferenciados (151) (Anexo 3).

(**) no existe evidencia firme a da de hoy para indicar el tratamiento preservador de la fertilidad en pacientes con invasin miometrial.

Es importante recordar que con este enfoque debemos aceptar el riesgo oncolgico inherente del tratamiento conservador en pacientes inadecuadamente catalogadas y tratadas, ya que no existe una herramienta que arroje absoluta certeza acerca del grado y estadio tumoral, salvo el estudio anatomopatolgico del especimen completo tras la histerectomía. Se han reportado tasas variables de discordancia entre el diagnstico inicial y definitivo en la pieza

quirúrgica y en las pruebas de imagen en cuanto gradación tumoral, invasión miometrial o afectación ganglionar (77,152,153). En un estudio realizado sobre tumores moderadamente diferenciados, se encontró que hasta un 26% de los EC definidos como G2 en la biopsia diagnóstica fueron aumentados en grado en la pieza final (152). Park et al. encontraron hasta un 7,5% de afectación ganglionar en el estudio anatomopatológico definitivo de tumores endometriales confinados al útero sin evidencia de extensión extrauterina en RMN y PET-TC al diagnóstico (154).

Por ello, se debe informar a la paciente que no es el tratamiento estándar de la enfermedad, discutir conjuntamente los pros y los contras de este manejo y deben comprender y entender la probabilidad de fallo del tratamiento médico y su implicación pronóstica. Además deben aceptar un estrecho seguimiento y se debe advertir que es necesario completar el tratamiento mediante histerectomía y salpingooforectomía bilateral en caso de fallo del tratamiento o una vez cumplido el deseo genésico (32).

2.9.3.

Pruebas diagnósticas

Para llevar a cabo el diagnóstico y valorar la extensión tumoral pretratamiento las guías internacionales recomiendan (32,155):

Biopsia endometrial

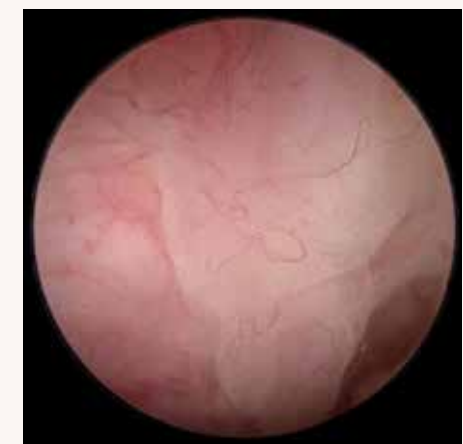
Existen diferentes técnicas para la obtención de la muestra endometrial. La biopsia mediante dilatación y legrado (D&C) ha demostrado que es superior a la biopsia o aspirado con cánula o pipelle de Cornier en términos de precisión del grado tumoral como demostró Leitao y su grupo en un estudio en el que evidenciaron que tan sólo el 8,7% de las pacientes sometidas a D&C tuvieron un estadio o grado superior en comparación con el 17,4% a las que se les realizó

una biopsia mediante aspirado (156). Además, el legrado podría tener no sólo una finalidad diagnóstica, sino también terapéutica, al reseca de forma parcial o total la tumoración, reduciendo así la carga tumoral y mejorando la respuesta al tratamiento oral.

En su defecto, la biopsia endometrial puede ser obtenida bajo visualización directa mediante histeroscopia (HSC) ambulatoria, utilizando unas pequeñas pinzas de biopsia. La principal ventaja de esta técnica es la visualización completa de la cavidad, lo que permite una valoración visual directa y una biopsia dirigida de las lesiones más sospechosas. Lago et al. estudiaron a 332 mujeres con CE en estadio inicial no encontrando diferencias en la correlación entre la biopsia endometrial y la pieza de histerectomía con los 3 métodos (legrado, cánula de aspiración e HSC), aunque la biopsia por HSC se asoció con la mayor precisión respecto al grado tumoral (157). Las características histeroscópicas más comunes observadas en EIN son: engrosamiento endometrial con superficie irregular, papilar o polipode; lesiones polipoides con vascularización grosera, arborescente o en tirabuzón, pólipos con alteraciones del epitelio de superficie (ausencia del epitelio, manchas blancas) o pólipos fibrosos de consistencia blanda que se asocian a alteraciones vasculares (158). Los CE se caracterizan en la visión histeroscópica como: tumores excrecentes y papilares con proliferaciones de apariencia cerebroide, puede asociar ulceración y necrosis, también es frecuente la visualización de papilas finas y pálidas, centradas por un capilar flotando en la cavidad (158) (Figura 9).

FIGURA 9

Visión histeroscópica de una lesión compatible con CE bien diferenciado.



Revisión anatomopatológica por un patólogo experto en tumores ginecológicos o, en su defecto, revisión por más de un patólogo

Para una mayor exactitud y precisión diagnóstica en la diferenciación entre HE/CE y gradación tumoral. Esta recomendación está basada en las discrepancias observadas en el diagnóstico de ambas entidades en diferentes estudios (159–161). Un estudio multicéntrico europeo designado para analizar el grado de acuerdo entre 5 expertos patólogos ginecológicos en la evaluación de 56 muestras de endometrio mostró tasas de acuerdo intraobservador del 80–89% y del 70–82% interobservador (160). Ushijima en su estudio fase II encontró discrepancias en cuanto al diagnóstico histológico entre EIN/CE entre los patólogos del centro de origen y la posterior revisión central en 7 de las 47 pacientes incluidas (161). Esto pone en evidencia las dificultades en la diferenciación de ambas entidades. Es importante también, en el caso de diagnóstico de AH/EIN, excluir la presencia de carcinoma endometrial adyacente como hemos expuesto anteriormente.

Exclusión de la infiltración miometrial

Mediante RMN pélvica o, como alternativa, mediante ecografía alta resolución realizada por personal experto. En algunos estudios, la RMN parece ser ligeramente superior en términos de sensibilidad que la ecografía transvaginal para la identificación de la invasión miometrial (sensibilidad 86–89% vs 66–79%) (162,163), sin encontrar diferencias entre la RMN con realce de contraste dinámico (DCE-MRI) y con imagen potenciada o sensible a la difusión (DW-MRI) (163).

Sin embargo, existen otros estudios que comparan ambas técnicas (164) o la precisión de la ecografía transvaginal 3D sola (165,166) para la valoración de infiltración miometrial en CE, no existiendo diferencias significativas entre ambas técnicas y siendo ambos métodos adecuados para la valoración inicial del CE en manos expertas.

A nivel ecográfico, el grupo de trabajo de la IETA (*International Endometrial Tumor Analysis group*) ha publicado unas directrices para sistematizar la valoración ecográfica y homogeneizar la descripción ecográfica de las lesiones endometriales, entre ellas del CE, en relación con el estadio, grado y tipo histológico del tumor (167,168).

Sí que parece de acuerdo común que la implementación de ambas técnicas disminuye las tasas de falsos negativos y falsos positivos (169).

Exclusión de enfermedad extrauterina

Se recomienda la realización sistemática de una prueba de imagen con cortes extendidos, para excluir, sobre todo, la presencia tumor sincrónico ovárico o afectación ganglionar. Preferiblemente, RMN o TC, y menos frecuentemente, en estadios iniciales, un PET-TC.

Para la detección de afectación ganglionar ambas demuestran unas tasas de sensibilidad de 27 a 66% y una especificidad de 73 a 99%, mientras que el PET/TC muestra una sensibilidad mayor en la detección de metástasis ganglionares en torno al 70% (170). Sin embargo, debemos conocer las limitaciones de estas técnicas, ya que las exploraciones PET/TC y TC tienen una sensibilidad menor que la linfadenectomía y no pueden detectar la enfermedad <0,5 mm (171).

No se recomienda a día de hoy la realización de una laparoscopia diagnóstica para la evaluación de la enfermedad metastásica dado el escaso rendimiento demostrado (172,173).

2.9.4.

Tratamiento médico del cáncer de endometrio

Selección del tratamiento más adecuado

La alternativa terapéutica al tratamiento quirúrgico está basada en una terapia con progestágenos o gestágenos, en diferentes vías de administración, siendo las más utilizadas la vía

oral (PO) e intrauterina (DIU). El fundamento fisiológico es la presencia de receptores hormonales para estrógenos (RE) y progesterona (RProg) en la superficie de las células tumorales endometriales, lo que induciría una respuesta, mayor cuanto más diferenciado sea el tumor. La administración continua de progestágenos modula la diferenciación secretora de las glándulas endometriales, inhibe la función de los RE y la actividad mitótica de las células endometriales, además de tener un efecto antiangiogénico. Asimismo, estudios in vitro han mostrado como los gestágenos actúan estimulando la proteínas transportadoras de los factores de crecimiento similares a la insulina-1 (IGFBP-1) la cual inhibe la expresión y acción del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) (174). Este efecto es bastante significativo, ya que el IGF-1 tiene un conocido efecto proliferativo (anabólico) y antiapoptótico, cuya expresión está aumentada en el CE (174).

Son muchos los compuestos utilizados y estudiados hasta día de hoy para el tratamiento conservador del CE. Sin embargo, no existe consenso acerca del método o fármaco más idóneo, su dosis o la duración del tratamiento. No existen hasta la fecha estudios prospectivos, randomizados, bien diseñados que comparen los diferentes tratamientos entre sí. La mayoría de los estudios y revisiones sistemáticas acerca de su eficacia están basados en series retrospectivas, con un número escaso de pacientes y con utilización de diferentes regímenes y criterios de inclusión, y las revisiones sistemáticas incluyen estudios muy heterogéneos con una gran variabilidad en cuanto a las dosis, duración del tiempo de tratamiento y tiempo de seguimiento, por lo que resulta difícil a día de hoy realizar una comparación fiable y extraer conclusiones prácticas de ellos.

La decisión de los profesionales a la hora de prescribir un tratamiento u otro debe basarse en 2 pilares fundamentales: el primero, en las características histopatológicas y moleculares del tumor (grado histológico, tipo histológico, invasión miometrial, invasión linfovascular y cada vez más, subtipo molecular); y el segundo, elegir el compuesto más adecuado para una paciente de acuerdo a su historia clínica (tipo, dosis, duración y seguimiento) (155).

A continuación, enumeramos los principales tratamientos hormonales utilizados en el tratamiento médico del CE (Tabla 6):

— Acetato de megestrol (AM)

Es un derivado sintético de la progesterona de primera generación. A diferencia de la hormona natural, es activo por vía oral y es un agente progestágeno con actividad antiestrogénica; solamente posee una ligera actividad glucocorticoide y mineralocorticoide, además de tener efectos antigonadotrópicos y antiandrogénicos. La dosis utilizada en el tratamiento del CE es de 160-320mg al día por vía oral (32).

— Acetato de medroxiprogesterona (AMP)

Al igual que el anterior es un progestágeno sintético derivado de la progesterona, de primera generación, con acción antiestrogénica, antiandrogénica y antigonadotrópica. La dosis utilizada en el tratamiento del CE es de 400-600mg al día por vía oral (32).

— Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG)

El levonorgestrel es un progestágeno sintético de segunda generación derivado de la C-19 nortestoteron. Su empleo en dispositivos intrauterinos de liberación controlada conduce a efecto fundamentalmente local en la cavidad uterina. Las concentraciones en la cavidad endometrial son mayores que las alcanzadas por los PO. Estas altas concentraciones de levonorgestrel producen una inhibición de la síntesis local de RE, haciendo al endometrio insensible a los estrógenos circulantes, lo

que se traduce en un marcado efecto antiproliferativo. El dispositivo utilizado contiene 52mg de levonorgestrel y libera 20µg/día por un período mínimo de 5 años. Respecto a otros dispositivos recientemente comercializados con diferentes dosis de LNG (19,5 mg;13,5 mg) no se tiene nivel de evidencia alguno.

— Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH)

Son péptidos sintéticos de la hormona GnRH. Su administración provoca la activación persistente de los receptores hipofisarios de la GnRH. Esta activación induce la liberación de grandes cantidades de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) en la hipófisis y un incremento del número de receptores de GnRH (*upregulation*). Sin embargo, después del uso prolongado, se produce la internalización del complejo receptor-agonista de la GnRH, que se acompaña por una disminución en el número de receptores de la GnRH (*down-regulation*). En consecuencia, la hipófisis se vuelve refractaria al estímulo de la GnRH, lo que lleva a una disminución en las gonadotropinas circulantes. Como resultado, disminuye la producción de esteroides sexuales en el ovario. Este estado hipoestrogénico crea un ambiente adverso para la génesis, mantenimiento y crecimiento del endometrio. Se utiliza en combinación con otros agentes, mediante inyección subcutánea 1 vez al mes.

— Otros compuestos con efecto progestágeno

Como noretisterona, progesterona natural, hidroxiprogesteronona, didrogesterona y noretindrona también han sido utilizados y descritos para el tratamiento médico del CE (114,175,176).

— Inhibidores de la aromatasa (IA)

Son inhibidores esteroideos irreversibles de la enzima aromatasa. La aromatasa es una enzima miembro de la superfamilia citocromo P450 que juega un papel fundamental en la conversión de andrógenos en estrógenos: transformar la androstendiona en estrona y la testosterona en estradiol. Los IA disminuyen la conversión periférica de andrógenos en estrógenos, por lo que disminuyen el nivel de estrógenos circulantes. Debido a su efecto, varios autores postularon que los IA podrían tener un efecto supresor a nivel endometrial (177) y que estos fármacos, en combinación con otras terapias, serían eficaces en pacientes obesas con CE que desean preservar su fertilidad (178,179).

Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia a los tratamientos con progestágenos orales a altas dosis son: sofocos, sudoración nocturna, aumento de peso (por retención de líquido y aumento de apetito), cambios en el estado de ánimo y la libido, cefaleas, síntomas gastrointestinales que incluyen alteración del apetito y náuseas, sensibilidad mamaria, alteraciones del sueño y calambres en piernas. Otros efectos que se dan en menos frecuentemente son la hiperglucemia, disfunción hepática y eventos tromboembólicos. Las dosis altas de AM (80 a 400 mg) o AMP (500 a 1000 mg) logran una respuesta endometrial pero tienen una baja adherencia debido a los efectos adversos (180). En comparación con los tratamientos orales, el DIU hormonal presenta ventajas como la adherencia al tratamiento y se asocia con una menor incidencia de efectos adversos descritos en pacientes con progestágenos orales (181).

Sin embargo, la mayoría de los estudios centrados en el tratamiento conservador del CE no reporta ningún efecto secundario significativo en pacientes tratadas con altas dosis de progestágenos. Ningún estudio hasta la fecha ha reportado casos de tromboembolismo o muerte durante el tratamiento con progestágenos en mujeres cuyo objetivo era la preservación de la fertilidad (182).

En la siguiente tabla (Tabla 6) resumimos los principales tratamientos empleados:

TABLA 6		
Principales tratamientos hormonales utilizados en el tratamiento conservador del CE.		
Principio activo	Nombre comercial	Dosis/Vía administración
Acetato de megestrol (AM)	Borea®, Maygace®, Megefren®	160-320 mg/día por vía oral
Acetato de medroxiprogesterona (AMP)	Farlutal®	400-600 mg/día por vía oral
Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG)	Mirena®	52 mg LNG intrauterino (libera 20µg/día por un período mínimo de 5 años)
Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	Triptorelina: Decapeptyl®	3,75 mg/mes inyección intramuscular
	Goserelina: Zoladex®	3,6 mg/mes inyección intramuscular
Inhibidores de la aromataasa (IA)	Letrozol: Femara®, Loxifan®	2,5 mg/día por vía oral
	Anastrozol: Arimidex®	1 mg/día por vía oral
	Exemestano: Aromasil®	25 mg/día por vía oral
Otros progestágenos: Noretisterona, progesterona natural, hidroxiprogestero, didrogestero	Primolut-nor®, Utrogestán®, Progeffik®, Duphaston®	Vía oral

Otras estrategias terapéuticas descritas en el CE en mujeres jóvenes que desean preservar la fertilidad son:

Resección histeroscópica

Consiste en una exéresis completa de la lesión tumoral por histeroscopia previa al tratamiento médico. Ha sido aplicada por numerosos grupos utilizando diferentes técnicas de resección; de entre ellas, la más utilizada es la descrita por Mazzon y su grupo (183,184) que se lleva a cabo en “tres pasos”: 1º exéresis de todo el tumor exofítico (muestra 1), 2º exéresis del endometrio sano adyacente, 4-5mm alrededor de la lesión (muestra 2) y 3º resección de la capa muscular subyacente, 3-4mm por debajo de la lesión (muestra 3). La técnica en “dos pasos” es similar e incluye sólo los pasos 1 y 3 de la técnica anterior, sin resección del endometrio sano adyacente. Este procedimiento tiene la ventaja de permitir la recogida de muestras aleatorias del resto de la cavidad. En el caso de confirmarse patología (EIN/CE) en la muestra 1 y las muestras 2 y 3 estar libres de enfermedad se da por válida la técnica y se continúa con el tratamiento con PO o la inserción del DIU. Otros grupos también han utilizado esta técnica para el tratamiento inicial del CE (185-189) (Anexo 3).

Metformina

Es una biguanida ampliamente utilizada en el tratamiento de la DM tipo 2, que ha estado disponible en Europa desde la década de 1950 (190). En los últimos años, la evidencia arrojada por estudios epidemiológicos y ensayos clínicos, así como estudios experimentales en varias líneas celulares de diferentes tipos de cáncer, han despertado el interés sobre las propiedades anticancerígenas de este medicamento (191). Diversos estudios poblacionales han sugerido que la metformina disminuye la incidencia de cáncer y la mortalidad relacionada con el cáncer en pacientes con diabetes (192,193). Considerando que algunas pacientes con factores de riesgo asocia-

dos con el desarrollo de HEA o CE pueden beneficiarse de la terapia con metformina, especialmente pacientes con resistencia a la insulina y DM tipo 2, la justificación biológica para el uso de metformina en estas condiciones parece ser sólida. En su aplicación práctica en paciente con CE, la metformina mostró en un metaanálisis que su administración se asocia con una reducción significativa en la mortalidad global independientemente del estado de diabetes en pacientes con CE (194). Cuando la evaluación se restringió a los pacientes con CE y DM tipo 2, el uso de metformina se asoció también con una reducción significativa en la mortalidad general. La metformina, además, mejora la tolerancia a la glucosa y tiene un efecto inductor de la ovulación en pacientes con SOP que presentan resistencia a la insulina y trastornos de la ovulación (195). Considerando los antecedentes de los pacientes jóvenes con CE (23-47% de ellas presentan SOP), varios autores plantearon la hipótesis de que las pacientes jóvenes con CE podrían ser las candidatas más efectivas para el tratamiento con metformina. Por ello en 2009, Mitsuhashi llevó a cabo uno de los pocos ensayos clínicos desarrollados en este subgrupo, fase II, en el que evaluaba el efecto de la adición de metformina al tratamiento con AMP en pacientes con HEA y CE con resultados alentadores. Los resultados a largo plazo fueron publicados en 2019 (196). La dosis de metformina utilizada en el ensayo, simultáneamente con AMP, fue inicialmente de 750 mg/día, aumentado semanalmente 750 mg/día hasta 2250 mg/día si no ocurrían efectos adversos.

Terapia fotodinámica (TFD)

Es una técnica mínimamente invasiva que utiliza un fármaco fotosensibilizante que se activa mediante la exposición a la luz de una longitud de onda específica. Una de las principales ventajas de esta terapia es su alta toxicidad selectiva: los fotosensibilizadores pueden alcanzar concentraciones más altas en el tejido tumoral que en el tejido normal circundante, aunque los mecanismos precisos que inducen

este proceso no están completamente esclarecidos. Los agentes fotosensibilizantes utilizados tienen una toxicidad sistémica inherentemente baja, esto asociado a que normalmente se lleva a cabo como procedimiento ambulatorio y a la baja morbilidad y buena tolerabilidad, ofrece muchas ventajas en el tratamiento de ciertos trastornos malignos y premalignos. La evidencia en los últimos años está reflejando tasas de respuesta y la duración de la respuesta tan buenas como las de los tratamientos loco-regionales estándar (197). En su aplicación ginecológica, varios autores han mostrado de su efectividad en lesiones precursoras o neoplasias cervicales, vaginales y vulvares (198,199). Choi et al. hipotetizan en su trabajo, que la TFD aplicada al tratamiento del CE en pacientes con estadio iniciales podría destruir de forma selectiva el tejido endometrial tumoral sin apenas efecto en el tejido circundante sano, lo que ofrecería ventajas de cara a la fertilidad facilitando el proceso de implantación. Aunque una comparación directa con la terapia hormonal es difícil, los resultados parecen ser comparables a los de la terapia hormonal (200).

Comparación de la efectividad de los diferentes métodos

La literatura arroja datos muy variables acerca de la tasa de respuesta y eficacia de los diferentes tratamientos médicos más utilizados, debido a diferencias en el protocolo de tratamiento, fármacos utilizados, dosis y duración del tratamiento en los distintos estudios (Anexos 1-4).

La tasa de respuesta global al tratamiento que encontramos en la bibliografía se encuentra entre el 67-76% (Anexos 1-4). Las principales revisiones y metaanálisis que incluyen en conjunto más de un millar de pacientes con HEA y CE demostraron tasas globales de regresión en torno al 71-76% (151,201,202)(Anexo 1).

Progestágenos orales (Anexo 1)

Si comparamos los dos tratamientos orales más utilizados, el metaanálisis de Koskas mostró un mayor probabilidad de remisión con AM comparado con cualquier otro progestágeno oral (203). Sin embargo, otras series posteriores no han confirmado este hallazgo y parece que ambos tratamientos tiene similares tasas de respuesta (204).

La revisión sistemática y metaanálisis de Wei (201), las mujeres tratadas con dosis más altas de AMP (> 400 mg/día) alcanzaron tasas de RC y RP del 71% y 21%, respectivamente, durante el período de seguimiento.

En 2007, el japonés Ushijima (161) publicó los primeros resultados de un estudio multicéntrico prospectivo. El protocolo de tratamiento consistía en la administración de 600 mg de AMP y aspirina a dosis baja al día durante 26 semanas a 28 pacientes con EC en estadio I, grado 1, y a 17 pacientes con AH/EIN y encontraron RC en el 55% de los pacientes con CE y en el 82% de las pacientes con AH. La tasa de RC global fue del 67%.

Koskas (203), además, mostró la probabilidad de remisión en el tiempo de las pacientes tratadas con diferentes progestágenos. Las probabilidades de remisión a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses basadas en la curva de Kaplan-Meier fueron 30,4%, 72,4%, 78%, 80% y 81,4%, respectivamente.

DIU-LNG (Anexo 2)

En cuanto a la más reciente incorporación del DIU-LNG, varias series documentan que parece ser igual de eficaz que los progestágenos orales en términos de respuesta al tratamiento (205–207), con tasas de RC que varían entre 67% y el 81% (150,201,202,208,209), sin encontrar diferencias significativas al compararlos con los PO (201,208) (Anexo 2).

Resección histeroscópica (Anexo 3)

Aunque con series más modestas y menores tiempos de seguimiento, la resección histeroscópica de la lesión previa al tratamiento médico ha demostrado también tasas de respuesta altas (Anexo 3), entre el 79% y el 90% (184,187–189,210) en combinación con PO o DIU-LNG.

Además, dos revisiones de la literatura publicaron datos acerca del tratamiento con HSC: Alonso et al. incluyeron 4 estudios (184,187,189,211) con tan sólo pacientes con CE en los que se realizó resección quirúrgica del tumor previo al tratamiento hormonal y concluyeron que la tasa de respuesta global fue 88,9% con una recurrencia del tumor en el 11,1% (212). Fan, a su vez, reportó una tasa de RC del 95,3% en estas pacientes (202).

Nuevas estrategias terapéuticas

Zhang (178) en su estudio piloto con 6 pacientes obesas con CE que combinaba la administración de GnRH y un IA muestra datos prometedores. La tasa de respuesta fue del 100% y todos los pacientes alcanzaron la RC en un plazo de 3 a 6 meses. Cinco (83,3%) pacientes lograron RC después de 3 meses, otro paciente logró RC a los 6 meses.

Mitsuhashi (196) analizó retrospectivamente 63 pacientes con CE e HEA que se sometieron a un tratamiento con AMP (400mg/día) más metformina (750–2,250 mg/día). La metformina se continuó administrando hasta la concepción, después de la interrupción del AMP. Del total de pacientes, el 76% tenían un IMC ≥ 25 kg/m² y un 68% mostraban resistencia a la insulina. El 97% lograron RC en 18 meses. Las tasas de RC a los 6, 9 y 12 meses fueron del 60%, 84% y 90%, respectivamente. La supervivencia libre de recaída a los 5 años fue del 84,8%. En el análisis univariante, los pacientes

con IMC ≥ 25 kg/m² tuvieron un pronóstico significativamente mejor que aquellos con IMC < 25 kg/m² (*odds ratio*=0,19; IC del 95%: 0,05-0,66; *p*=0,009).

Podemos resumir de estos datos, que tanto el AMP como el AM pueden ser administrados para el tratamiento conservador del CE con tasas de respuesta similares. El tratamiento con DIU-LNG con o sin aGnRH y la resección histeroscópica también pueden ser también arrojan buenas tasas de respuesta. Son necesarios más estudios para esclarecer el papel de las nuevas terapias emergentes (metformina, terapia fotodinámica, IA, etc.) en el tratamiento de estas mujeres, aunque los resultados preliminares son muy alentadores.

Dosis de progestágeno oral

En cuanto a la dosis adecuada de progestágenos orales, tampoco hay consenso y esta no ha sido determinada. En los estudios publicados, los autores usan diferentes dosis:

— AMP entre 100 y 1200 mg/día.

— AM entre 40 y 600mg/día.

La mayoría de las series son estudios retrospectivos, y debido a su inherente heterogeneidad, no se pueden extraer conclusiones definitivas.

En un estudio del GOG en CE avanzado o recurrente, un aumento de dosis de AMP oral (de 200 a 1000mg/día) no confería ningún beneficio en las pacientes (213). A diferencia de Eftekhar que sí demostró un beneficio con el incremento de la dosis en una pequeña serie de 21 pacientes. EL 28% de las pacientes mostraron una respuesta a los 3 meses de tratamiento con 160mg/día de AMP, tras doblar la dosis, se consiguieron un 56% de respuestas. Sin embargo, no está claro si el beneficio fue debido al aumento de dosis de progestágeno o a la duración del tratamiento (214).

Actualmente las principales guías (32,155) recomiendan dosis de AMP ente 400- 600mg/día o alternativamente dosis entre 160-320mg/día de AM. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis mínimas, en el caso de no evidenciarse respuesta en el control trimestral, aumentar la dosis progresivamente para minimizar los efectos secundarios. Debe evaluarse durante el tratamiento hormonal el uso de profilaxis tromboembólica (67).

Duración del tratamiento

Hasta la fecha, la duración media del tratamiento hasta la RC y la duración total del tratamiento varían entre los estudios, y no hay consenso sobre la duración óptima del tratamiento o cuándo debe determinarse que el tratamiento ha fracasado. La mayoría de los investigadores reconocen la necesidad de un mínimo de 3 meses de tratamiento antes de evaluar la respuesta.

Randall et al. expusieron que la duración media del tratamiento con progestágeno necesario para la regresión es de 9 meses (215); otros estudios han informado que los pacientes lograron RC después de 9-12 meses de tratamiento (159,204,216), entre ellos las series con tratamiento combinado oral + DIU-LNG que muestran una mediana hasta la RC de 9,8-11 meses (rango 3-35) (149,207).

Sin embargo, otros estudios han visto como la mayoría de las pacientes responden en un periodo menor de tiempo. En el estudio prospectivo japonés, la terapia con progestágenos se administró durante 26 semanas. Entre las 12 pacientes que presentaron una RC, el 50% la consiguió a la 8ª semana, mientras que el 91% la logró a las 16 semanas de tratamiento (161). El metaanálisis de Koskas, se evidenció que la mayoría de las pacientes (72,4%) responden dentro de los primeros 6 meses de tratamiento con un pequeño beneficio adicional al prolongar el tratamiento después de ese periodo hasta los 12 meses (78%) (203).

Por consiguiente, lo que recomiendan las guías y parece ser razonable, es intentar conseguir una respuesta durante al menos 6 meses de tratamiento. La evidencia para mantener el tratamiento más de 6 meses si no se ha conseguido hasta entonces es más débil a día de hoy.

Seguimiento durante el tratamiento y tras la respuesta

En las principales series retrospectivas y prospectivas la RC se define como la ausencia de cualquier tipo de hiperplasia o cáncer en las muestras de biopsia (161,204). La mayoría de los estudios describe intervalos de seguimiento que varían entre 2 y 6 meses, sin embargo, las pacientes no muestran evidencia de progresión de la enfermedad en los primeros 6 meses, lo que podría deducirse que un seguimiento más temprano no es necesario.

Otro tema importante es el método de vigilancia adecuado para los pacientes con CE, de momento no ha sido establecido cuál es el mejor método para el seguimiento de estas pacientes. Obviamente, para demostrar una respuesta al tratamiento, es necesario un estudio histológico de una biopsia endometrial, ya sea mediante un aspirado con *pipelle* o cánula de Cornier o alternativamente por un D&C. De acuerdo con un pequeño estudio prospectivo, el seguimiento mediante biopsia por aspiración endometrial parece ser menos fiable en comparación con D&C convencionales (217).

No existe un consenso acerca de la evaluación durante el seguimiento entre las diferentes guías, pero como recomendaciones generales: se debe realizar un examen ginecológico, ecografía transvaginal y toma de biopsia con una periodicidad de 3-6 meses durante el tratamiento. Además, se recomienda repetir una prueba de imagen (RMN vs ecografía de alta resolución) si la paciente no ha respondido tras 6-9 meses de tratamiento. Se debe recomendar una prueba de imagen cada 6 meses durante el seguimiento de las pacientes respondedoras (32,67,128).

Pacientes respondedoras

La mayoría de los estudios y revisiones muestra muy buenas tasas de respuestas al tratamiento con progestágenos, en torno al 75-78% de las pacientes alcanzan una RC (151,203,204). Una vez conseguida la RC y hasta que se logre el embarazo, debe realizarse un seguimiento estrecho de la paciente en cuanto a síntomas y signos de alarma, así como toma de biopsias endometriales cada 6 meses (128,155). Se debe aconsejar la búsqueda de gestación lo antes posible.

En el caso de las pacientes que no deseen gestar inmediatamente, se aconseja continuar con una terapia de mantenimiento basada en dosis bajas de progestágenos orales o mediante DIU-LNG (128,155). La ventaja de este último es que se asegura el cumplimiento del tratamiento. En el estudio coreano Park mostró que el tratamiento de mantenimiento con los regímenes mencionados anteriormente después de la consecución de la RC se asoció significativamente con una tasa más baja de recurrencia (204).

Pacientes no respondedoras o con respuesta parcial

A pesar de un correcto cumplimiento del régimen terapéutico hay pacientes que no responden nunca a este o lo hacen de forma incompleta.

En las pacientes con enfermedad persistente en la biopsia de control a los 6 meses, las guías recomiendan indicar el tratamiento quirúrgico definitivo (32,67,155). Las pacientes con respuesta parcial a los 6 meses se les puede ofrecer una continuación del tratamiento durante otros 3-6 meses con nueva biopsia, ya que, como hemos visto antes, algunas pacientes regresan más tarde de los 6 primeros meses de tratamiento (159,204,216).

En estas pacientes con persistencia de enfermedad a los 6 meses, algunas guías recomiendan además la realización de una RMN para excluir infiltración miometrial y/o afectación ganglionar antes de continuar con el tratamiento conservador (128).

2.10. Pronóstico reproductivo

Una vez conseguida la respuesta completa, es aconsejable conseguir gestar lo más temprano posible porque la tasa de recurrencia, como hemos descrito previamente, no es desdeñable.

No hay datos sobre el momento más adecuado, pero parece razonable comenzar a intentarlo en los primeros meses después de que se haya establecido la RC (128,155).

Un estudio coreano liderado también por Park, evidenció, además, que la gestación por sí sólo estaba asociada a un menor riesgo de recurrencia (218). Inoue también documentó el efecto beneficioso del embarazo, en este estudio, todas las mujeres que lograron un hijo vivo después del tratamiento conservador tuvieron una menor probabilidad de recurrencia en comparación con quienes no logran el embarazo. Además, esta diferencia permaneció independientemente de la utilización de medicación para inducir la ovulación (219). Como estos, varios estudios han demostrado un efecto beneficioso de la gestación sobre el pronóstico oncológico, que podría explicarse por el hecho de que la gestación detiene el círculo vicioso de estimulación estrogénica sin oposición que podría desencadenar una recurrencia.

La gestación puede conseguirse de forma espontánea, mediante estimulación ovárica o con TRA. De la misma forma, tampoco hay acuerdo acerca de si se debe intentar una gestación espontánea o derivar a las pacientes directamente a una consulta de esterilidad para conseguir gestación mediante técnicas de reproducción asistida, dado que la mayoría de las pacientes presentan una historia de infertilidad derivada de los mismos factores que han propiciado el desarrollo del CE.

2.10.1.

Tasa de éxito y pronóstico de la gestación

Hasta la fecha, las tasas de fertilidad tras un tratamiento conservador en CE son prometedoras. Las principales revisiones de la literatura arrojan tasas variables de gestación global entre el 31-50% con tasas de recién nacidos vivos entre 20-28% (151,201-203,208)(Anexo 1, 2, 3 y 4).

Fan evidencia diferencias en las tasas de gestación en función del tratamiento utilizado: 56%, 52,1%, 47,8% con DIU-LNG, progestágenos orales y DIU-LNG combinado con GnRH/progestágeno, respectivamente (202).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que en la mayoría de los estudios publicados son series de datos retrospectivas en los que no se concreta el porcentaje de paciente que realmente intentan gestar. De los estudios en los que se puede extraer este dato, encontramos tasas de gestación algo mayores y más precisas:

— Park mostró una tasa de gestación del 73%: 51 de las 70 mujeres que intentaron concebir tuvieron éxito y 46 de ellas, un 66%, dieron a luz a 58 recién nacidos vivos (218).

— Chae, en su serie de 118 pacientes con CE tratadas con manejo conservador evidenció que 22 pacientes de las 49 que intentaron (44,9%) se quedaron embarazadas con una tasa total de nacidos vivos del 66,6% (220).

— Las series en las que se trató a las pacientes mediante histeroscopia y tratamiento médico muestran unos datos excelentes: en el estudio de Falcone (151), más de la mitad de las que respondieron (57,7%) intentaron concebir con unas tasas de embarazo y nacidos vivos del 93,3% y 86,6%, respectivamente. En el estudio de Giampaolino, (152), entre las 25 pacientes a las que se les había extraído el DIU-LNG, 10 (40%) dieron a luz después de la concepción natural en los siguientes 12 meses de seguimiento.

— Mitsuhashi (161), en su estudio con tratamiento AMP y metformina, las tasas globales de gestación y nacidos vivos fueron del 61% y del 45%, respectivamente.

Diversos trabajos han estudiado además los posibles factores relacionados con el éxito de obtener una gestación:

— Solamente el grado tumoral se relacionó con un mayor éxito de gestación en el estudio de Chae; no así la edad, IMC, SOP ecográfico, tiempo hasta la remisión completa, duración del tratamiento hormonal y número de D&C realizados (220). Los tumores endometrioides G1 responden mejor al tratamiento con progestágenos que los G2, el

endometrio regresa a su forma original mejor. Aunque no existe un mecanismo preciso que explique cómo el grado afecta el éxito del embarazo, varios investigadores han sugerido que el nivel del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) es mayor en el CE G2/3 que en el CE de G1. El PAI-1 es el principal inhibidor del activador tisular del plasminógeno y la uroquinasa, los activadores del plasminógeno y por lo tanto de la fibrinólisis. Cuanto mayor sea el nivel de PAI-1, menor fibrinólisis y mayor probabilidad de formación de un trombo. En los tumores menos diferenciados, los niveles mayor es de PAI-1 se relacionan con mayor formación de trombos y menor tasa de gestación (221,222).

Inoue y su grupo compararon las variables clínico-patológicas después del tratamiento con AMP para CE bien diferenciado o HEA entre el grupo de mujeres que lograron embarazo y las que no. Llegaron a la conclusión que la recurrencia antes de la concepción y el grosor del endometrio durante la ovulación, respectivamente, tienen un efecto importante en el establecimiento del embarazo (219).

Sin embargo, el estudio multivariante en la revisión de Koskas, no evidenció ningún factor relacionado con la probabilidad de gestación entre edad, gestación previa, obesidad, historia de infertilidad (203).

2.10.2.

Técnicas de reproducción asistida (TRA)

Algunas series también informan de resultados de gestación más prometedores al utilizar técnicas de reproducción asistida en este tipo de pacientes, sin embargo, la principal limitación de todos ellos a la hora de extraer conclusiones es su naturaleza retrospectiva, por lo que debe ser valorada con precaución. Hasta la fecha, no se ha descrito asociación entre los agentes inductores de la ovulación y el aumento de riesgo de CE (223).

Las estrategias potenciales para la obtención de una gestación por TRA en estas mujeres incluyen desde técnicas de IA y FIV hasta la criopreservación de embriones u ovocitos (224-226). La mayoría de estas técnicas requieren someterse a un proceso de una estimulación ovárica, lo que conlleva tiempo y no deja de tener efectos secundarios. Se ha objetivado en algunos estudios que las pacientes con cáncer responden a la estimulación con gonadotropinas, pero ésta dura más tiempo y se requieren dosis totales más altas. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el número de ovocitos recuperados, ovocitos maduros ni en la tasa de fertilización (227). En el caso concreto de mujeres con CE en estadios precoces no se ha establecido claramente la duración óptima, el protocolo o el número de intentos de estimulación ovárica más eficaces y seguros (225).

Comparación TRA con gestación espontánea

Si hablamos de la tasa de éxito de las TRA en comparación con la gestación espontánea en estas mujeres, existen pocos trabajos centrados en ello.

El estudio anteriormente mencionado de Park, hace referencia a unas tasas de embarazo y de recién nacido vivo entre pacientes que recibieron tratamiento de esterilidad y las que trataron de concebir naturalmente fueron significativamente mayores tras TRA: 86,4% en comparación con 50% y del 70,5% en comparación con 42,3%, respectivamente (218). Las principales revisiones sistemáticas también muestran unas mayores tasas de embarazo en las mujeres derivadas a especialistas en esterilidad y sometidas a TRA del 54,1-75,3% frente al 26,1-39,3% de las pacientes que lo intentaron de forma espontánea (202,203). En este último estudio además concretan, que entre las 21 pacientes con infertilidad demostrada que obtuvieron una gestación y el método de gestación está detallado, el 85,7% lo hicieron con TRA (203) (Anexo 1).

Otra de las grandes series muestra datos similares de uso de TRA para conseguir una gestación tras tratamiento preservador de la fertilidad: el 20,9% de las pacientes a las que se les dio

tratamiento conservador, el 54% de las que se quedaron embarazadas y el 50% de las pacientes que dieron a luz a un recién nacido vivo, se habían sometido algún tratamiento de reproducción asistida respectivamente. Además, también determinó que las pacientes que lograron una gestación mediante TRA, el 79% lo consiguió mediante fecundación in vitro (FIV). Concluye que las pacientes con un manejo conservador del CE tiene 5,9 veces más probabilidad de tener recién nacido vivo si se someten a TRA (OR 5,9; IC del 95%: 3,4-10,1; $p < 0.0001$) (228).

Kim, en su trabajo en el que incluía sólo a mujeres sometidas a FIV, observó una tasa de embarazo clínico por transferencia del 26,5%, la tasa de implantación fue del 16,7% y la tasa de nacidos vivos fue del 14,3%. La tasa acumulada de embarazo clínico fue del 50%, lo que resultó en 6 nacidos vivos (27,3%) dentro de los 3 ciclos de transferencia de embriones (229).

Pronóstico de la gestación tras TRA

En cuanto al pronóstico de la gestación, no encontramos diferencias considerables con la población general en cuanto a evolución de la gestación o complicaciones obstétricas (218,220).

Una revisión en la que se realizó una comparación entre gestaciones obtenidas mediante FIV (14 mujeres) y aquellas obtenidas espontáneamente o mediante inducción de la ovulación e IA (36 mujeres) tras tratamiento preservador de la fertilidad, mostró que las mujeres sometidas a FIV tuvieron más gestaciones múltiples (40% vs 6%; $p=0,003$), más partos pretérmino (46,7% vs 6%; $p=0,001$), mayor tasa de cesáreas (93,3% vs 22%; $p < 0,001$) y más complicaciones obstétricas (20% vs 2%; $p=0,035$) que las mujeres con embarazo espontáneo o IA. La elevada tasa de cesáreas tras FIV puede derivarse de este mayor porcentaje de embarazos múltiples, partos pretérminos y complicaciones obstétricas. Las complicaciones encontradas en este grupo fueron: hipertensión y diabetes gestacional, síndrome HELLP y preeclampsia. Sin embargo, la incidencia de *abruptio placentae*, alteraciones de la placentación, cromosopatías o alteraciones fetales estructurales entre las mujeres sometidas a TRA fueron insignificantes entre ambos grupos (230).

Seguridad de las TRA en mujeres tras tratamiento preservador de la fertilidad

Una de los puntos que más dudas plantea es si los tratamientos de reproducción asistida son seguros en pacientes con CE tratados de forma conservadora después respuesta, dado que una estimulación estrogénica podría inducir de nuevo la lesión neoplásica original. Sin embargo, los datos preliminares parecen ser prometedores. Hasta el momento los agentes utilizados en la estimulación ovárica no se han asociado con un mayor riesgo de CE (231).

El citrato de clomifeno es uno de los fármacos utilizado con más frecuencia en el protocolo inicial para la inducción de la ovulación y puede utilizarse junto con gonadotropinas (232). Este fármaco conduce a una mayor producción de estrógenos durante la fase folicular, por ello existe la preocupación si puede aumentar el riesgo de CE (233). A ese respecto, en 2009 se publicó un gran estudio en una cohorte de 7.355 mujeres que estudiaba los efectos a largo plazo de los fármacos utilizados en la estimulación ovárica. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de cáncer de mama, endometrio u ovario de forma global, sin embargo, en un subanálisis por tipo de fármaco y dosis se evidenció un gradiente de dosis-respuesta en el riesgo de CE en mujeres a las que se administró clomifeno. Los autores precisaron que el riesgo de CE podía estar asociado con un aumento de la dosis acumulada de citrato de clomifeno y, posiblemente, con el número de ciclos. Sin embargo, concluyeron que esos hallazgos no apoyaban una asociación sólida entre los medicamentos inductores de ovulación y el riesgos de cáncer, pero sí sugieren la necesidad de un control más estrecho y más estudios para establecer si existe un riesgo en ciertos subgrupos de usuarias (234).

Como se desconoce a ciencia cierta el impacto de los niveles elevados de estradiol sérico en el CE, se han desarrollado diferentes estrategias para mantener bajos los niveles de estrógeno durante hiperestimulación ovárica controlada para las pacientes con cáncer hormono-dependientes (235). Estudios realizados en pacientes con cáncer de mama revelaron que el uso de IA combinados con un aGnRH para desencadenar la ovulación, en lugar de la utilización de la gonadotropina coriónica humana (hCG), pueden reducir la exposición a estrógenos,

además de la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica. La utilización de aGnRH para desencadenar la ovulación resultó en un mayor porcentaje de ovocitos maduros recuperados y un mayor número de embriones u ovocitos criopreservados en comparación con los ciclos en los que se utilizó hCG en estas mujeres (235).

Aunque hay pocos datos disponibles sobre los resultados de las TRA después del tratamiento conservador del CE, este no parece empeorar el pronóstico y probablemente aumentará las posibilidades de éxito de la concepción y disminuirá el intervalo hasta la concepción (236). A este respecto, Park informó de tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años similares entre mujeres sometidas a TRA y mujeres que intentan concebir espontáneamente. Además, informaron que la gestación mejoró la supervivencia libre de enfermedad (218). Recientemente, Kim et al. (229) expusieron que el 26,3% de las pacientes que se sometieron a un tratamiento FIV después de un tratamiento de preservación de la fertilidad experimentaron una recurrencia en el transcurso del seguimiento, con una mediana de seguimiento de 41 meses, y todas ellas fueron tratadas con un resultado favorable mediante histerectomía. Es importante resaltar de este trabajo la ausencia de diferencias significativas en cuanto a la duración total del tratamiento con gonadotropinas y el uso de estas entre pacientes con y sin recurrencia.

Otros estudios también han demostrado que la inducción de la ovulación no parece estar asociado con un mayor riesgo de recaída, y los embarazos posteriores no empeoran los resultados oncológicos oncológicamente resultados (225,237,238).

Con los datos que disponemos hasta ahora y teniendo en cuenta que una mayor proporción de gestaciones se obtiene mediante TRA y que los medicamentos utilizados para ello parecen ser seguros si se combina con un seguimiento estrecho, la evaluación inicial del potencial reproductivo por un especialista en esterilidad puede ser muy valiosa una vez conseguida una respuesta al tratamiento. Se recomienda un adecuado asesoramiento acerca de las diferentes las opciones de fertilidad: concepción natural, estimulación ovárica o fecundación *in vitro*,

criopreservación de embriones o uso futuro de una gestación subrogada y otras opciones como la criopreservación de ovocitos, tejido ovárico o del ovario completo (239,240). Por ello, las principales sociedades recomiendan la valoración integral por un equipo multidisciplinar (con especialistas en endocrinología reproductiva, oncología ginecológica y medicina materno-fetal) para optimizar el asesoramiento y el manejo de estos pacientes. Además, se debe enfatizar la necesidad de vigilancia postratamiento o posparto y la opción de manejo quirúrgico definitivo (32,128,240,241).

2.11. Pronóstico oncológico en pacientes con tratamiento preservador de la fertilidad

2.11.1. Recurrencias

A pesar del éxito de la terapia médica en el tratamiento del CE, muchas mujeres jóvenes aún mantienen los factores predisponentes de riesgo (características clínicas/metabólicas) que impulsaron el desarrollo del cáncer previamente; por lo que el riesgo de recurrencia sin tratamiento de mantenimiento es alto.

La tasa global de recurrencias extraída de la bibliografía se encuentra entre el 20-40% mientras que la mediana de tiempo hasta ella son 15 meses, con un rango de 4-66 meses (151,201,203,208,242) (Anexos 1-4). Las principales revisiones sistemáticas y metaanálisis estiman unas tasas de recurrencia entre 30 y el 40,6% (151,201,202)(Anexo 1).

La mayoría de las recurrencias ocurren en los primeros 3 años; la mediana del tiempo hasta la recurrencia es de 24 meses (4 a 72 meses). La proporción de pacientes que comenzaron el

tratamiento de preservación de la fertilidad y lograron una remisión a largo plazo fue inferior al 50% (151,208).

La mayoría de las recurrencias se someten a un tratamiento quirúrgico estándar en el momento de la recaída, con muy buen pronóstico oncológico. Sin embargo, aunque la evidencia a día de hoy es escasa, hay algunos datos alentadores acerca de la posibilidad de tratar nuevamente con progestágenos antes de indicar el tratamiento quirúrgico a las pacientes con un fuerte deseo genésico:

— En un estudio llevado a cabo por Perri et al., 15 de las 24 pacientes con RC inicial recayeron, once de ellas fueron tratadas de nuevo con progestágenos y todas (100%) ellas respondieron, consiguiendo 3 gestaciones (243).

— En la revisión sistemática de Ramírez, 7 de las 15 pacientes que recurrieron fueron tratadas por segunda vez con un progestágeno. Cinco de ellas (72%) consiguieron una RC y no volvieron a recaer hasta el momento de la publicación del artículo (mediana de seguimiento de 46 meses) (242).

— En otro estudio desarrollado por Park, 33 pacientes fueron tratadas con progestágenos al recaer tras haber conseguido una RC durante el tratamiento inicial; de ellas, 5 pacientes consiguieron finalmente gestar. Después de un seguimiento de 51 meses, ninguna de las pacientes había fallecido por la enfermedad (244).

— Chiva describió que el 30% de las pacientes que recurrieron recibieron una segunda línea de progestágenos con una tasa de respuesta del 80% (245).

En el caso de recurrencia tras completar el deseo genésico, el tratamiento estándar en función del estadio prequirúrgico debe ser llevado a cabo. A pesar de que la mayoría de los pacientes se pueden salvar en caso de recurrencia, gran parte de las pacientes jóvenes que reciben un

tratamiento conservador todavía mantienen los factores de riesgo iniciales. Los datos actuales apoyan a que estas pacientes que responden al tratamiento tienen un riesgo bastante alto de recurrencia, y este riesgo puede permanecer durante años tras haber conseguido la RC, por lo que el seguimiento debe ser prolongado en el tiempo.

2.11.2.

Progresión de la enfermedad

Hay un porcentaje algo menor de pacientes que no responde nunca al tratamiento con gestágenos, por enfermedad persistente (tasas en torno al 20%) o que incluso progresan en el curso de éste (tasas en torno al 23-24%) (Anexos 1-4). En el caso de no respuesta al tratamiento por persistencia o progresión de la enfermedad el tratamiento quirúrgico definitivo es la mejor opción de curación de estas pacientes. Erkanli observó como el de las 20 (17,5%) pacientes que recibieron tratamiento hormonal después de una terapia conservadora fallida o una recurrencia, solo la mitad respondieron al tratamiento hormonal; la otra mitad tuvo que someterse a cirugía, sola o combinada con QT o RT (246).

2.11.3.

Cáncer de ovario sincrónico

Aunque es un hecho muy poco frecuente, la probabilidad de afectación ovárica por un tumor sincrónico o metastásico, es una de las preocupaciones a la hora de prescribir un tratamiento conservador del CE. Se estiman tasas globales de carcinoma ovárico (sincrónicos o metastásicos) que varían entre el 4,5% y el 25% al incluir mujeres con todos los estadios y grados (129,130,151,247).

Sin embargo, existen varios estudios retrospectivos acotados a pacientes jóvenes de bajo riesgo con CE en estadios iniciales, en los cuales los porcentajes disminuyen al 0-3,8%

(129,130,247). Uno de ellos, es el estudio multicéntrico desarrollado por el Korean Gynecology Oncology Group, que incluía 471 mujeres jóvenes tratadas quirúrgicamente. La incidencia global de cáncer de ovario sincrónico fue del 4,5% (21/471), sin embargo, estudiando sólo a las pacientes de bajo riesgo (histología endometriode, no infiltración miometrial, grado 1 diferenciación, Ca 125 <40U/ml y no sospecha radiológica de afectación ovárica), no se identificó ningún caso de afectación ovárica (247)

Por ello, debemos analizar los datos disponibles de forma prudente ya que la mayoría de los estudios no se estratifica en función del estadio ni grado tumoral, por lo que es difícil calcular la incidencia real de afectación ovárica en mujeres con CE sin infiltración miometrial y bajo grado de diferenciación.

Las pruebas de imagen y el marcador Ca 125 han demostrado una baja sensibilidad a la hora de detectar lesiones ováricas subclínicas (129,172). A pesar de ello, algunos grupos abogan por realizar una laparoscopia diagnóstica de rutina previa a comenzar el tratamiento médico. Sin embargo, existen varios trabajos en los que la laparoscopia no ha demostrado ser tan útil. Signorelli y su grupo, a pesar de un estudio de imagen previo con RMN/ecografía y una laparoscopia negativa, identificaron 2 casos de metástasis ováricas (12mm y 15mm) en 21 pacientes tras el fallo del tratamiento médico (248). A su vez, Laurelli y su grupo también adoptaron este procedimiento de forma rutinaria, pero ninguna metástasis ovárica fue diagnosticada (210).

2.11.4.

Tratamiento definitivo

Una vez completado el deseo genésico, la mayoría de autores y guías recomiendan el tratamiento definitivo mediante histerectomía con o sin salpingooforectomía, dado que se pueden producir de recurrencias a largo plazo (159,249). En cualquier caso, la indicación

de la cirugía pasado un tiempo en las pacientes que no han logrado o no han querido gestar o tras completar el deseo genésico debe discutirse individualmente con la paciente, dada la escasa evidencia al respecto, y se debe obtener el consentimiento informado (155).

Además, el mayor riesgo de cáncer de ovario en mujeres jóvenes con CE lleva a algunos expertos a recomendar la ooforectomía bilateral en el momento de la histerectomía (32,128,129) mientras que otras guías y expertos cuestionan la necesidad de la ooforectomía bilateral hasta que se disponga de datos más convincentes y en función de la edad y otros factores riesgo de recaída (32,128,176,242), debido a la relación de la ooforectomía en mujeres premenopáusicas con un aumento del riesgo de muerte prematura, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y déficit cognitivo (250–252). Varios estudios que incluían un número significativo de pacientes no han demostrado diferencias en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global entre los grupos de preservación ovárica y a los que se realizó una salpingooforectomía bilateral (253,254).

En conclusión, la decisión de someterse a una ooforectomía bilateral, en mujeres sin recaída, por el riesgo de cáncer de ovario asociado, debe valorarse conjuntamente teniendo en cuenta factores como la edad de la mujer, la autoimagen, factores de riesgo de progresión y la relación riesgo-beneficio de la terapia hormonal sustitutiva (THS) posterior, y es, en última instancia, una decisión individual una vez haya sido correctamente asesorada. Algunos expertos recomiendan la THS con estrógeno solo en mujeres jóvenes con CE después de la cirugía definitiva si se ha realizado una anexectomía bilateral, y afirman que la THS no parece comprometer la supervivencia, pero no hay ensayos aleatorizados que respalden esta afirmación (255,256).

En caso de rechazar la cirugía o si esta no fuera posible llevarla a cabo, se recomienda una vigilancia estrecha, cada 6 meses durante un amplio periodo de tiempo (32).

De forma resumida, el tratamiento quirúrgico definitivo mediante histerectomía con o sin salpingooforectomía bilateral debe llevarse a cabo en los siguientes supuestos:

1

En caso de evidenciarse una progresión en una biopsia durante el tratamiento con progestágenos.

2

En caso de persistencia de HEA/CE en la biopsia a los 6-12 meses de tratamiento con progestágenos.

3

Una vez completado el deseo genésico.

4

En caso de evidenciar enfermedad durante el seguimiento en pacientes no sometidas a tratamiento quirúrgico tras gestación o rechazo de la paciente al mismo.

2.11.5.

Mortalidad

La tasa de mortalidad entre las mujeres tratadas de forma conservadora es extremadamente baja (<1%) a pesar de que la probabilidad de recaída es considerable (151,242) (Anexos 1-4), ya que la mayoría de éstas pueden ser rescatadas con tratamiento quirúrgico.

Gallos reportó tan solo 2 muertes entre las 408 pacientes (0,5%) con tratamiento conservador; una de ellas debido a un tumor sincrónico de ovario, endometrio y peritoneal y la otra paciente debido a un cáncer de ovario tras recaída de CE que fue tratada con histerectomía simplemente al desear la paciente evitar los síntomas climatéricos derivados de la extirpación de ambos ovarios (151). La revisión de la literatura de Erkanli detectó 4 muertes (1,7%) entre las pacientes sometidas a tratamiento preservador de la fertilidad a pesar de la alta tasa de recurrencia del proceso (32,7%) (246). En la revisión sistemática de Ramírez, no se evidenció ninguna muerte en las 81 pacientes incluidas (242).

3

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

3.1.

Planteamiento y relevancia de la investigación

Existen numerosos artículos publicados acerca del tratamiento de preservación de la fertilidad en mujeres con CE, la mayoría son series de casos tanto retrospectivas (118,150,159,204,205,219,243,257,258) como prospectivas (161,206,207,210,248,259) con un número variable de pacientes incluidas, y algunos metaanálisis y revisiones sistemáticas (151,201–203,230,242) (Anexos 1–4). Sin embargo, debido a la heterogeneidad entre los estudios en cuanto a criterios de inclusión, metodología de estudio previa al tratamiento, tratamiento administrado, dosis y duración del mismo y seguimiento, aún existe controversia respecto numerosas cuestiones como ¿cuál es el método más eficaz, y con mejor perfil de seguridad en estas pacientes?, ¿cuál es la duración y dosis ideal?, ¿cuál es la mejor pauta de seguimiento?, ¿cuándo debemos indicar la cirugía definitiva en caso de persistencia de la enfermedad?, ¿cuándo es el mejor momento para la gestación? ¿y con qué método conseguimos una mayor tasa de gestación? Para responder a estas preguntas sería necesario plantear estudios prospectivos randomizados y multicéntricos dada la baja incidencia de esta situación clínica.

No existe hasta la fecha ninguna gran serie publicada en nuestro país ni conocemos con certeza la incidencia de la enfermedad en nuestro entorno, el manejo de estas pacientes, ni el pronóstico reproductivo u oncológico de las mismas.

Por este motivo planteamos un estudio analítico-observacional de cohortes retrospectivo y multicéntrico con inclusión de pacientes con HEA/EIN y CE tratadas mediante tratamiento conservador preservador de la fertilidad en centros españoles entre 2006 y 2019. Se incluyeron mujeres con diagnóstico de CE en estadio inicial con deseo genésico que fueron sometidas a tratamiento conservador preservador de la fertilidad en centros del territorio nacional.

3.2.

Hipótesis de trabajo y objetivos

Se plantearon las siguientes hipótesis de trabajo:

Las características de la población joven con CE de endometrio en nuestro territorio, así como la situación del manejo conservador son similares a las publicadas hasta la fecha en estudios internacionales.

La tasa de respuesta al tratamiento conservador en mujeres jóvenes con CE en España mujeres es comparable a la publicada en la literatura.

El pronóstico reproductivo y oncológico de las mismas es aceptable.

Objetivo principal

El objetivo primario del estudio fue la evaluación de la tasa de respuesta al tratamiento preservador de la fertilidad en mujeres jóvenes con CE.

Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios fueron:

Estudio y descripción de las características demográficas y factores de riesgo de CE en mujeres jóvenes.

Valoración de los resultados oncológicos en pacientes sometidas a este tratamiento preservador de la fertilidad.

Valoración de los resultados reproductivos y obstétricos.

4 METODOLOGÍA

4.1. Aspectos éticos

El proyecto de investigación de esta tesis doctoral fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamento (CEIm) del Hospital La Fe en abril de 2020 (Anexo 8).

4.2. Ámbito del estudio, cronograma y registro de datos

Se trata de un estudio multicéntrico nacional propuesto y llevado a cabo en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario y Politécnico de La Fe (Valencia, España) bajo el título: “*Tratamiento de preservación de fertilidad en pacientes con cáncer de endometrio (PRE-F-ENDO)*”. La presente tesis doctoral está constituida por pacientes con CE sometidas a tratamiento conservador preservador de la fertilidad en diferentes centros españoles entre enero de 2006 hasta diciembre de 2019.

Una vez autorizado por el CEIm, se publicó el proyecto de investigación en la plataforma de la Red de Investigación en Ginecología Oncológica y Patología Mamaria (Spain GOG) de la Sociedad española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y se contactó con aquellos centros de referencia en ginecología oncológica nacional dispuestos a participar. Se envió toda la información referente al proyecto, fechas y la base de datos para conseguir una homogeneidad y facilitar el análisis posterior.

Fechas:

Recopilación de bases de datos: mayo 2020 a junio 2020.

Análisis de datos y elaboración del manuscrito: julio 2020 a diciembre 2020.

Los datos recogidos se identificaron mediante un código (letra propia de cada centro y un número) de tal manera que sólo el investigador de cada centro encargado de introducir los datos puede relacionarlos con la historia clínica de la paciente. Sólo tuvo acceso al registro general el investigador principal.

4.3. Criterios de inclusión

Mujeres con deseo genésico y diagnóstico de CE en estadio inicial que se hayan sometido a tratamiento conservador preservador de la fertilidad entre enero de 2010 y diciembre de 2019 en centros españoles.

Los requisitos se muestran en la siguiente tabla (Tabla 7):

TABLA 7	
Criterios de inclusión de las pacientes en el estudio PRE-F-ENDO.	
1	Diagnóstico histológicamente confirmado de CE de histología endometriode, G1 o G2, o lesiones premalignas como hiperplasia endometrial con atipia (HEA/EIN).
2	Edad < 45 años al diagnóstico.
3	Estadio FIGO I (basado en la clasificación FIGO 2009) SIN infiltración miometrial: filiado por ecografía y/o RMN.
4	No evidencia clínica ni radiológica de afectación de ganglionar y/u otra metástasis en la evaluación preoperatoria.

5	Deseo expreso de conservar la fertilidad.
6	Tratamiento conservador preservador de la fertilidad con: medroxiprogesterona (AMP; 400-600 mg/día), acetato de megestrol (AM; 160-320 mg/día), DIU-LNG (DIU de levonorgestrel) combinado o no a análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH).
7	Seguimiento y control a medio-largo plazo.

4.4. Criterios de exclusión

Pacientes que no cumplan la totalidad de los criterios de inclusión anteriormente expuestos.

4.5. Variables del estudio

Se recogieron las siguientes variables en cada paciente:

Datos demográficos

Edad, antecedentes médicos (DM, IMC expresado en kg/m², diagnóstico de síndrome de cáncer familiar), antecedentes quirúrgicos, antecedentes ginecológicos (SOP, historia de infertilidad, paridad, tratamientos de infertilidad previos).

Diagnóstico de CE

Fecha y métodos de diagnóstico, histología (HEA/EIN o CE) y grado de diferenciación tumoral de la FIGO (G1: bien diferenciado, G2: moderadamente diferenciado y G3: pobremente diferenciado o dediferenciado), valoración ecográfica (medición de grosor endometrial en mm), valoración por RMN (máximo diámetro tumoral en mm), presunto estadio inicial FIGO.

Tratamiento conservador de la fertilidad

Tipo de tratamiento médico, fecha de inicio de la administración, dosis, otros procedimientos/medidas terapéuticas asociados (llevados a cabo durante el tratamiento médico).

Seguimiento

Fecha de control en 1^o-3er, 6^o, 12^o, 18^o y 24^o mes y último seguimiento, método de seguimiento, realización de ecografía, diagnóstico anatomopatológico durante el seguimiento (histología y grado), declinación de tratamiento, respuesta al tratamiento (respuesta completa, respuesta parcial, progresión, recaída).

Variables reproductivas

Intento de gestación, utilización de TRA, número de gestaciones y pronóstico de la gestación (número de abortos, embarazos ectópicos, partos prematuros, partos a término), gestaciones múltiples, complicaciones obstétricas, número de recién nacidos vivos, edad gestacional, tipo de parto (eutócico, instrumental, cesárea), número de gestaciones totales.

Variables oncológicas

Tratamiento quirúrgico definitivo (tiempo desde inicio de tratamiento conservador y motivo), diagnóstico anatomopatológico final (histología, grado, presencia de ILV, invasión miometrial), estadio FIGO final, tratamiento adyuvante, recaída tras cirugía definitiva o durante seguimiento (fecha, localización de recaída), fecha de último seguimiento, tiempo de seguimiento, estado de la paciente al final del seguimiento (viva libre de enfermedad, viva con enfermedad, muerte por enfermedad, pérdida de seguimiento, muerte por otra causa).

4.6.

Terminología a la hora de evaluar el tratamiento médico y el pronóstico reproductivo

Con el objetivo de homogeneizar los términos a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento médico, la mayoría de los estudios definen los siguientes criterios:

— Respuesta completa (RC): cuando no hay evidencia de CE residual o hiperplasia en la muestra endometrial tomada durante el seguimiento.

— Respuesta parcial (RP): cuando en la biopsia de control existen lesiones residuales con presencia de CE G1 o hiperplasia (con o sin atipia).

— Enfermedad persistente (Pers): cuando persiste la lesión inicial y no hay evidencia de regresión en la biopsia de control tras el inicio del tratamiento.

Progresión de enfermedad (PE): cuando la lesión inicial ha progresado a un mayor grado (G2, G3), existe invasión miometrial o evolución clínica.

Recurrencia: se define como la presencia de CE o hiperplasia durante el seguimiento de una paciente que había mostrado una RC en una biopsia previa.

También existe un consenso a la hora de medir los tiempos hasta estas respuestas:

El tiempo hasta alcanzar la RC se mide desde el inicio del tratamiento hasta el día que la biopsia muestra la respuesta.

El tiempo hasta la recurrencia se establece desde el diagnóstico de la RC hasta el día que se diagnostica la recaída.

Finalmente, para evaluar de manera homogénea el pronóstico reproductivo hablamos de:

Tasa de gestación: porcentaje de mujeres que consiguen una gestación de entre el total de mujeres que intentan gestar (o en su defecto, si no se conoce este dato, del total de mujeres incluidas inicialmente o que consiguen la RC).

Tasa de RN vivo: porcentaje de mujeres que consiguen un RN vivo de entre el total de mujeres que intentan gestar (o en su defecto, si no se conoce este dato, del total de mujeres incluidas inicialmente o que consiguen la RC).

4.7. Análisis estadístico

Los datos de los pacientes fueron incluidos en una base de datos global constituida al inicio del estudio.

Los datos descriptivos de las variables cuantitativas se presentaron mediante la media y desviación estándar o mediana y rango, mientras que las variables cualitativas se presentaron mediante frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas fueron comparadas mediante la T de Student o U de Mann-Whitney (ANOVA o Kruskal-Wallis para más de dos grupos de comparación) y las variables cualitativas mediante el Test Chi-cuadrado de Pearson y el test de Fisher si era necesario. La normalidad se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizó un estudio multivariante, utilizando el modelo de regresión logística binaria, incluyendo aquellos predictores con asociación significativa identificados en el análisis univariante. El análisis de regresión implicó la realización de las siguientes pruebas:

1

Test de significación de chi-cuadrado del modelo en la prueba omnibus. En esta prueba el test chi cuadrado fue significativo ($<0,05$), lo que indica que el modelo ayuda a explicar el evento, es decir, las variables independientes explican bien la variable dependiente.

2

Seguidamente los modelos R-cuadrado de Cox y Snell y R-cuadrado de Nagelkerke, para evaluar de forma global su validez.

3

Finalmente, el porcentaje global que es capaz de predecir nuestro modelo.

Los test se plantearon de modo bilateral y como nivel de significación se consideró el valor 0,05 (prueba de 2 colas). Todos los análisis se realizaron utilizando los programas estadísticos IBM SPSS versión 20.0 (Chicago, IL) y Stata (StataCorp) versión 13.0.

5 RESULTADOS

5.1.

Centros participantes y periodo de estudio

La participación en el estudio se ofreció a 42 centros hospitalarios en España. Dieciséis centros (38%) aceptaron participar y un total de 73 pacientes fueron valoradas para su inclusión en el estudio, una de las cuales fue excluida por repetición de biopsia endometrial y diagnóstico histológico final de carcinoma seroso de endometrio. Finalmente, 72 pacientes fueron incluidas en el estudio. El periodo de inclusión de las pacientes abarca desde julio 2006 a mayo de 2020.

La distribución de pacientes según el centro se describe en la Tabla 8.

TABLA 8 *Distribución de pacientes según los centros participantes en el estudio.*

HOSPITAL DE PROCEDENCIA	PACIENTES (N)
Hospital Universitario y Policlínico La Fe (Valencia)	10
Hospital Universitario de Canarias	10
Hospital Universitario Clínic (Barcelona)	9
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)	8
Universidad CEU Cardenal Herrera, (Valencia)	7
Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI)	5
Hospital General de Alicante (Alicante)	4
Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona)	3

Hospital Universitario de Getafe (Madrid)	3
Hospital Universitario Quirónsalud (Madrid)	3
Hospital Clínico San Carlos (Madrid)	2
Hospital Universitario de La Ribera (Alzira – Valencia)	2
Clínica Espinosa (Valencia)	2
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid)	2
Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor (Murcia)	1
Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería)	1
Total centros participantes	72

Toda la información registrada acerca de las características basales, clínico-diagnósticas, respuesta al tratamiento, evolución oncológica y reproductiva de las 72 pacientes queda reflejada en los Anexos 5-7.

5.2. Características basales de las pacientes incluidas en el estudio

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 34 años, con un rango de edad entre 17 y 41 años. La mitad de las pacientes (50%) tenían sobrepeso u obesidad (IMC \geq 25), 8 (11,1%) tenían una obesidad catalogada grado II o III. En el momento del diagnóstico, la mayoría de las pacientes (89%) eran nulíparas, de ellas, 12 (18,8%) se habían sometido previamente a un tratamiento de fertilidad.

El 12,5% de las pacientes fueron diagnosticadas de un síndrome de cáncer hereditario: el 9,7% de síndrome de Lynch y el 2,8% eran portadoras una mutación BRCA. Cinco pacientes (6,9%) habían tenido una neoplasia previamente: 2 de ellas un tumor borderline de ovario y 3 de ellas tumores no ginecológicos (2 adenocarcinomas de tiroides y 1 adenocarcinoma de colon).

Las características basales de los pacientes se resumen en la siguiente tabla (Tabla 9):

TABLA 9

Características clínico-demográficas.

Edad al diagnóstico; media \pm DE, años	33,8 \pm 4,9
IMC, media \pm DE; Kg/m ²	27,3 \pm 9,4
DM; n (%)	4 (5,6)
Nuliparidad; n (%)	64 (88,9)
Tratamiento de fertilidad previo; n (%)	12 (16,7)
SOP; n (%)	10 (13,9)
Síndrome de cáncer familiar; n (%)	9 (12,5)
Sind. Lynch	7 (9,7)
BRCA	2 (2,8)
Cáncer previo; n (%)	5 (6,9)

DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; SOP: síndrome de ovario poliquístico.

5.3. Características diagnósticas de las pacientes incluidas en el estudio

En cuanto a la obtención de muestra endometrial, la toma de biopsia por histeroscopia fue el método diagnóstico más frecuente (70,8%), seguida de biopsia por aspiración mediante cánula o pipelle de Cournier (20,8%) y, finalmente, mediante D&C (8,3%).

Diez pacientes (13,9%) fueron diagnosticadas de HEA/EIN mientras que 62 (86,1%) tenían un diagnóstico histológico inicial de carcinoma endometriode. En cuanto al grado tumoral, el 89% de los pacientes con CE fueron diagnosticadas de tumores bien diferenciados (G1) y el 11% de tumores moderadamente diferenciados (G2) en la biopsia.

En todas las pacientes se realizó ecografía vaginal, siendo el grosor endometrial medio $13,3 \pm 5,4$ mm. En 51 pacientes (70,8%) se realizó además una RMN, sin evidencia de tumor en hasta el 39,2% de estas pacientes. La media de máximo diámetro tumoral por RMN en las pacientes en las que tenían tumor medible fue de $15,3 \pm 8,1$ mm. Todas las pacientes incluidas presentaban un supuesto estadio IA de la FIGO previo al tratamiento, sin infiltración mio-metrial demostrada en las anteriores pruebas. Ninguna de ellas presentaba sospecha clínica ni radiológica de afectación de ganglionar o extrauterina en la evaluación preoperatoria. Las variables diagnósticas quedan resumidas en la siguiente tabla (Tabla 10):

TABLA 10

Características diagnósticas y pretratamiento.

Método diagnóstico; n (%)	
D&C	6 (8,3)
Cánula de Cournier	15 (20,8)
Histeroscopia	51 (70,8)
Diagnóstico histológico pre-tratamiento; n (%)	
HEA/EIN	10 (13,9)
Endometriode G1	55 (76,4)
Endometriode G2	7 (9,7)
Grosor endometrial por ecografía; media \pm DE, mm	13,3 \pm 5,4
RMN; n (%)	51 (70,8)
Dimensión máxima tumor (*), media \pm DE, mm	15,3 \pm 8,1
Ausencia de tumor en RMN; n (%)	20 (39,2)
Estadio FIGO IA presunto pretratamiento; n (%)	72 (100)

(*) obtenido de las 30 pacientes con tumor visible en la RMN.

D&C: dilatación y legrado; HEA/EIN: hiperplasia endometrial con atipia / *Endometrial intraepithelial neoplasia*;

FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; G: grado; RMN: resonancia magnética nuclear.

5.4. Tipo de tratamiento de las pacientes incluidas en el estudio

En cuanto al tratamiento preservador de la fertilidad, todas las pacientes manifestaron su deseo de conservar la fertilidad. El tipo de tratamiento inicial empleado se muestra en la Figura 10. Treinta y nueve mujeres (54,2%) fueron tratadas inicialmente con DIULNG, sólo (47,2%) o asociado a AM oral (6,9%). Posteriormente, a 3 pacientes se les insertó un DIU-LNG en el curso del tratamiento, con lo que finalmente 42 de ellas (58,3%) fueron tratadas con este método. A 15 pacientes (20,8%) se les administró AM y a 12 pacientes (16,7%) AMP, 3 mujeres (4,2%) fueron tratadas con aGnRH y 3 pacientes (4,2%) con otros PO (progesterona, medroxiprogesterona y noretisterona). Además, a 8 pacientes (11,1%) se realizó una resección histeroscópica previa al tratamiento con progestágenos.

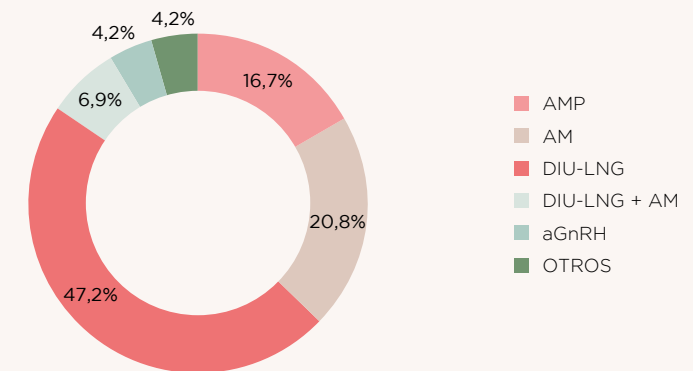
Las dosis iniciales de progestágenos orales utilizadas fueron las estándar: AMP entre 500 y 600 mg/día, AM entre 160 y 320 mg/día, progesterona 200mg/día, noretisterona 10mg/día y medroxiprogesterona 100mg/día. En el caso de los aGnRH, la administración se realizó mensualmente o trimestralmente según el preparado.

Cuatro pacientes (5,6%) fueron sometidas a una cirugía bariátrica durante el proceso, a los 3, 4, 12 y 18 meses de inicio del tratamiento hormonal, respectivamente.

En cuanto al seguimiento durante el tratamiento, el método preferido para valorar la respuesta endometrial en los diferentes controles fue de nuevo la toma de biopsia mediante histeroscopia (70-83%), seguido de la biopsia con cánula de Cornier (13,2- 29,2%) y por último el legrado (0-3,9%).

FIGURA 10

Tipo de tratamiento inicial en la cohorte de pacientes del estudio PRE-F-ENDO.



AM: acetato de megestrol; AMP: acetato de medroxiprogesterona; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; aGnRH: hormona liberadora de gonadotropina.

5.5. Respuesta al tratamiento de las pacientes incluidas en el estudio

5.5.1. Global y según diagnóstico histológico inicial

Las tasas de respuesta y evolución durante los meses de seguimiento se presentan resumidas en la siguiente tabla y figuras (Tabla 11. Figuras 11 y 12):

TABLA 11

Respuesta al tratamiento según diagnóstico inicial.

Diagnóstico (N)	Respuesta final					REC (%)	Tm hasta Rec, media (R), (m)
	RC (%)		RP (%)	Per (%)	PE (%)		
	Global	Tm hasta RC, media ± DE (m)					
HEA/EIN (10)	6 (60)	5 ± 3,6	1 (10)	2 (20)	1 (10)	2 (20)	36,5 (18-55)
CE G1 (55)	45 (81,8)	5,6 ± 4,2	2 (4,4)	6 (10,9)	2 (3,6)	14 (25,5) (* 1 HESA)	34,9 (6-108)
CE G2 (7)	6 (85,7)	5,5 ± 3,5	0	1 (14,3)	0	2 (28,6)	8 (4-12)
Global (72)	57 (79,2)	5,5 ± 4	3 (4,2)	9 (12,5)	3 (4,2)	18 (25)	32,1 (4-108)

CE: cáncer de endometrio; DE: desviación estándar; HEA/EIN: hiperplasia endometrial con atipia / Endometrial intraepithelial neoplasia; m: meses; PE: progresión de enfermedad; Per: persistencia de enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; Rec: recaída; Tm: tiempo medio.

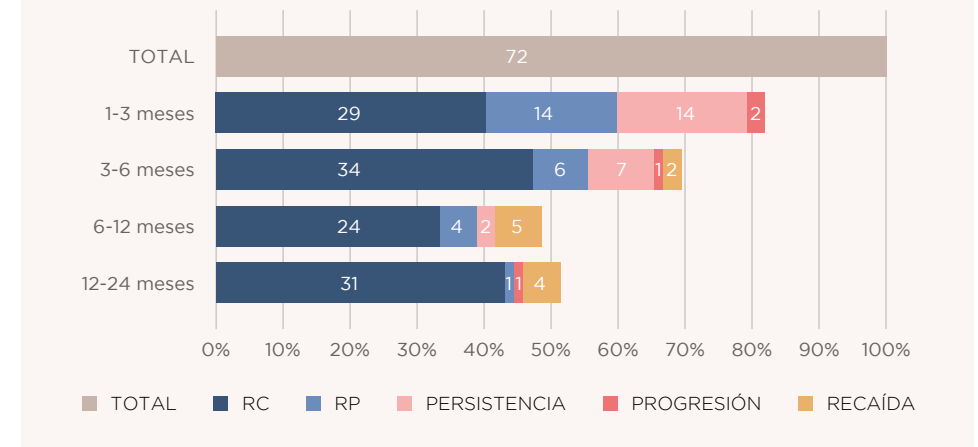
En global, el 83,3% de las pacientes respondieron, parcial o completamente, al tratamiento (60/72). El 79,2% de ellas obtuvieron una RC durante el tratamiento (57/72) y el 4,2% (3/72) consiguieron una respuesta parcial. Destacar que una de estas pacientes diagnosticada inicialmente de HEA/EIN (pac nº 39), aunque no alcanza la RC durante el seguimiento de 24 meses, es diagnosticada de HESA durante este y consigue dos gestaciones; en la cirugía tras cumplir el deseo genésico persistía el diagnóstico de hiperplasia.

Treinta y nueve pacientes de las que lograron una remisión completa (68,4%) presentaron una respuesta mantenida y no recayeron nunca durante el seguimiento.

Doce mujeres (16,7%) no respondieron en ningún momento al tratamiento, 9 de ellas por persistencia y 3 progresaron durante el tratamiento.

FIGURA 11

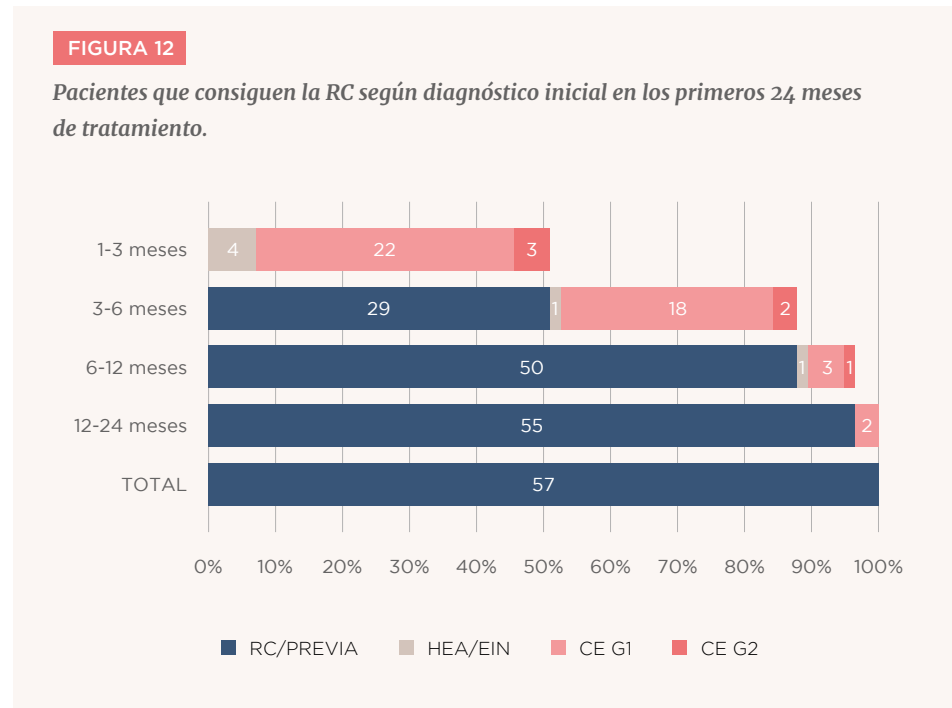
Evolución de la respuesta en los primeros 24 meses de tratamiento.



RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

La mitad de las pacientes que alcanzan la RC (50,9%) lo hacen en los primeros 3 meses de tratamiento, el 87,7% en los 6 primeros meses y el 96,5% de las pacientes consiguen la RC en el primer año de tratamiento. El tiempo medio global hasta la RC fue de 5,6 ± 4 meses (Figura 12).

Si estratificamos por diagnóstico inicial, el 60% de las pacientes con HEA/EIN, el 81,8% con CE G1 y el 85,7% con CE G2 alcanzaron la RC. La mayoría de las pacientes en las tres categorías lo hicieron en los 3-6 primeros meses: 5 de 6 pacientes con HEA/EIN (83,3%), 40 de 45 pacientes con CE G1 (88,9%) y 5 de 6 pacientes con CE G2 (83,3%), con un tiempo medio similar en todos los grupos: 5 meses, 5,6 meses y 5,5 meses, respectivamente (p=0,84) (Figura 12).



CE G1: cáncer de endometrio bien diferenciado; CE G2: cáncer de endometrio moderadamente diferenciado; HEA/EIN: hiperplasia endometrial con atipia / Endometrial intraepithelial neoplasia; RC: respuesta completa.

5.5.2. Según tipo de tratamiento

En la tabla 12 observamos la respuesta en función del tratamiento administrado.

El 85,7% de las pacientes tratadas mediante DIU-LNG obtuvieron la RC respecto a un 70% con otros tratamientos, sin embargo, esta asociación no fue significativa (OR=2,57; IC del 95% 0,83-7,96; p=0,106). Además, el tiempo hasta alcanzarla fue algo menor en el grupo de DIU respecto a otros PO, 5,3 meses respecto a 6,1 meses, pero igualmente no significativo (p=0,543). Las tasas de RP, Per, PE fueron también similares en ambos grupos, así como las

recaídas (OR=0,47; IC del 95% 0,16-1,36; p=0,168). Las recaídas fueron algo más tempranas en el grupo de DIU que con otros tratamientos, 22,5 meses vs 39,7 meses, pero tampoco alcanzaron la significación (p=0,197).

TABLA 12
Respuesta al tratamiento según tratamiento administrado.

Diagnóstico (N)	Respuesta final					REC (%)	Tm hasta Rec, media (R), (m)
	RC (%)		RP (%)	Per (%)	PE (%)		
	Global	Tm hasta RC, media ± DE (m)					
DIU/LNG (42)	36 (85,7)	5,3 ± 3,4	2 (4,7)	4 (9,5)	1 (2,4)	8 (19)	22,5 (4-68)
Otros: AM, AMP, otros (30)	21 (70)	6,1 ± 4,9	1 (3,3)	5 (16,7)	2 (6,7)	10 (33,3) (*1 HESA)	39,7 (6-108)
Global (72)	57 (79,2)	5,5 ± 4	3 (4,2)	9 (12,5)	3 (4,2)	18 (25)	32,1 (4-108)

AM: acetato de megestrol; acetato de medroxiprogesterona; DE: desviación estándar; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; m: meses; PE: progresión de enfermedad; Per: persistencia de enfermedad; R: rango; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

5.5.3. Variables asociadas a RC y Recaída

Realizamos, además, un análisis multivariante mediante una regresión logística binaria con el fin de expresar la probabilidad de obtener RC o Recaída durante el tratamiento en función de ciertas variables, que se presumen relevantes o influyentes.

Observamos, respecto a la RC, como a medida que se incrementa la edad (OR 0,67; IC 95% 0,48-0,93; $p=0,015$), el no haber sido diagnosticadas de SOP (OR 0,03; IC 95% 0,00- 0,453; $p=0,012$) y el tratamiento con DIU respecto a los otros tratamientos (OR=7,16; IC del 95% 1,13-42,36; $P=0,030$), se asocian de manera significativa con la obtención de la RC, siendo el uso de DIU el mayormente asociado a esta respuesta. También se percibe una asociación entre la RC y haber tenido un embarazo previo al diagnóstico frente a la nuliparidad, aunque esta asociación no llega a ser significativa ($P=0,090$).

Además, a partir de estos resultados, construimos el siguiente modelo para predecir la probabilidad de RC en base a estas variables explicativas:

$$P(RC) = \frac{1}{1 + e^{(-15,23 + 0,396 \times edad + 3,662 \times SOP - 1,968 \times tto DIU)}}$$

Para poder interpretarla, debemos sustituir cada variable por un valor numérico. Tenemos que tener en cuenta las variables dicotómicas (sí/no) que son “nuliparidad”, “SOP” y “tto DIU” y reemplazarlas en la fórmula por un “1” si se cumple el evento o por un “0” si no.

De la misma forma, para predecir la recaída tras la obtención de la respuesta completa, obtuvimos los siguientes resultados: a medida que incrementa el IMC mayor probabilidad de recaída tras las RC (OR=1,347; IC del 95% 1,01-1,79; $P=0,042$). Además, a mayor gradación en el diagnóstico inicial (HEA<CE G1<CE G2), se percibe una tendencia a la recaída, sin embargo, esta asociación no alcanza la significación (OR=44,63; IC del 95% 0,66-3004; $P=0,077$). Esto podría verse debido a que tenemos sólo 7 mujeres con un CE G2, seguramente si la n hubiera sido mayor, habría alcanzado la significación.

En cuanto a la probabilidad de recaída o progresión tras tratamiento definitivo, la única variable asociada en el análisis de regresión logística fue haber sido diagnosticada de un estadio FIGO superior a IA en la cirugía definitiva ($p=0,004$).

5.6. Pronóstico oncológico de las pacientes incluidas en el estudio

Los datos de la evolución de la enfermedad quedan resumidos en las [Tabla 11-15](#).

Con una media de seguimiento de 58,4 meses (rango 6-159), el 25% de las pacientes incluidas recayó tras haber alcanzado la RC. El tiempo medio hasta la recaída fue de $32,1 \pm 27,9$ meses (rango 4-108). Once de ellas, el 61,1%, lo hicieron en los primeros 2 años desde el inicio del tratamiento. De las 7 recaídas tardías (>24 meses), 2 de ellas fueron una HE con y sin atipia, ambas fueron tratadas de nuevo y no se realizó cirugía definitiva, además, ambas consiguieron gestar. La paciente que recayó más tardíamente, a los 9 años tras el tratamiento inicial del CE, lo hizo con un implante en Douglas diagnosticado por pruebas de imagen (pac nº 21).

Si estratificamos por diagnóstico inicial, el 20%, 25,5% y el 28,6% de las pacientes con HEA, CE G1 y CE G2 recayeron. De las pacientes con CE G1, una de ellas recaer con HESA, que se vuelven a tratar con un resultado favorable y consigue gestar. El tiempo medio hasta la recaída también varía en función de la histología inicial: 36,5 meses, 34,9 meses y 8 meses, respectivamente, sin llegar a ser esta diferencia significativa estadísticamente ($p=0,21$).

Tenemos constancia de 3 pacientes que volvieron a ser tratadas con éxito mediante un abordaje conservador tras una recurrencia. Una paciente (pac nº 59), con un diagnóstico inicial de CE G2, que recayó a los 12 meses, obtuvo una RC a los 6 meses del segundo tratamiento y tras ella consigue 5 gestaciones. Una segunda paciente (pac nº 36) que recayó a los 60 meses en forma de HESA logrando posteriormente una gestación a término. Y una última paciente (pac nº 58) que tuvo una recurrencia a los 24 meses desde inicio del tratamiento, fue vuelta a tratar con el mismo esquema de tratamiento inicial obteniendo de nuevo una RC y está actualmente embarazada mediante FIV.

Dos pacientes recaen tras conseguir gestar y no indicarse tratamiento definitivo.

La cirugía definitiva se llevó a cabo en 42 mujeres (58,3%). Las razones por las que se llevaron a cabo quedan resumidas en la siguiente tabla (Tabla 13).

TABLA 13
Razones de las pacientes sometidas a cirugía definitiva.

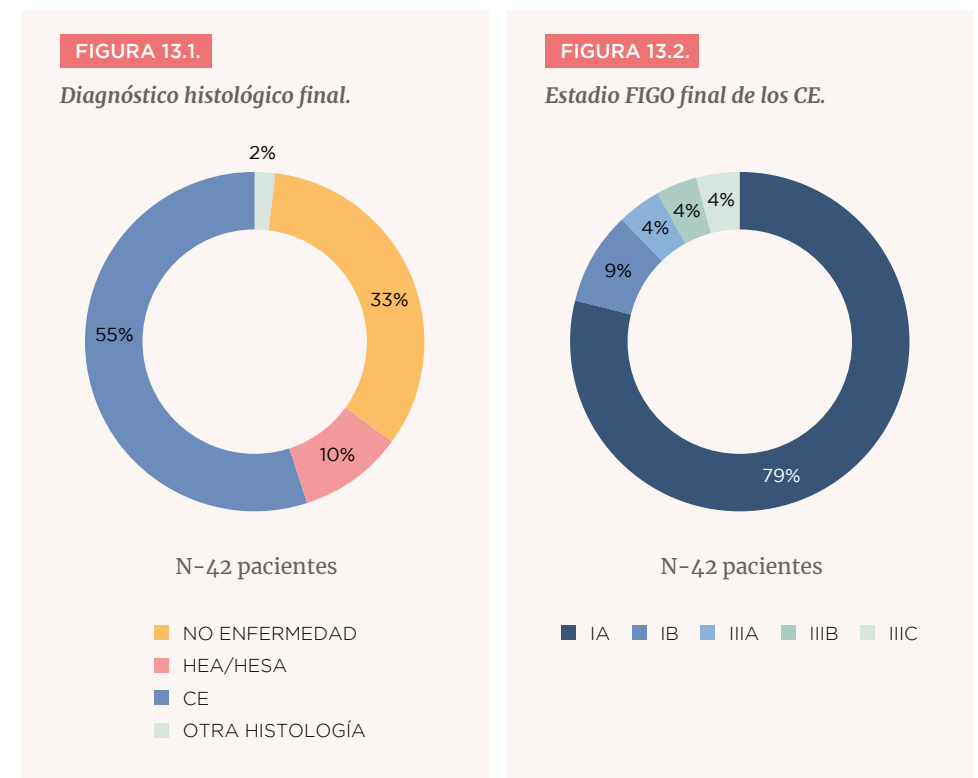
Diagnóstico (N)	Cirugía definitiva					
	N (%)	Razón				
		DGC (%)	Per/RP (%)	Rec (%)	PE (%)	Declina CI
HEA/EIN (10)	5 (50)	1 (20)	2 (40)	1 (20)	1 (20)	0
CE G1 (55)	33 (60)	13 (21,7)	7 (11,7)	11 (18,3)	1 (1,7)	1 (1,7)
CE G2 (7)	4 (57,1)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0	0
Global (72)	42 (58,3)	16 (38,1)	10 (23,8)	13 (31)	2 (4,8)	1 (2,4)

AM: acetato de megestrol; acetato de medroxiprogesterona; DE: desviación estándar; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; m: meses; PE: progresión de enfermedad; Per: persistencia de enfermedad; R: rango; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

El 38,1% de las cirugías se realizó por un deseo genésico cumplido, el 28,6% por falta de respuesta al tratamiento y el 31% por recaída. El 2,4% restante (1 paciente) declina el tratamiento a los 3 meses tras haber conseguido una respuesta parcial. Además, otra paciente estaba pendiente de cirugía por reciente diagnóstico de recaída de su HEA (pac nº 43) en el momento del análisis.

De las 16 pacientes intervenidas por DGC, tan sólo 2 (12,5%) presentaron lesión en el diagnóstico anatomopatológico final (1 de ellas HEA y la otra CE G1). Frente al 100% (26/26) de las pacientes que fueron intervenidas por otro motivo.

El diagnóstico anatomopatológico final de estas 42 mujeres queda ilustrado en las Figura 13.1 y 13.2:



El diagnóstico histológico final de las 42 pacientes fue:

HEA/HESA en 4 casos (9,5%)

CE G1 en 20 casos (47,6%), G2 en 2 casos (4,8%) y G3 en 1 caso (2,4%).

Otra histología (carcinoma seroso de alto grado sincrónico de endometrio y ovario) en 1 caso (2,4%).

No evidencia de enfermedad en 14 mujeres (33,3%).

El diagnóstico histológico final de las 42 pacientes fue:

IA en 18 pacientes (78,3%).

IB en 2 pacientes (8,7%).

IIIA en 1 paciente (4,3%).

IIIB en 1 paciente (4,3%).

y IIIC2 en 1 paciente (4,3%).

Tan sólo tres pacientes presentaron ILV en el espécimen patológico final.

La paciente con diagnóstico de carcinoma seroso de alto grado sincrónico fue de IA en endometrio y IIB en ovario.

Un total 10 pacientes (13,9%) fueron finalmente diagnosticadas de un estadio o un grado superior a la inicial.

En cuanto al grado:

3 de las 10 HEA iniciales fueron diagnosticadas de CE, todas ellas G1 sin ILV y estadio IA.

1 de los CE G1 fue diagnosticado de CE G2, estadio IA.

En cuanto al estadio:

4 de los CE G1 (IA) iniciales fueron diagnosticados en un estadio mayor: 2 carcinomas

G1 estadio IB y estadio IIIB, otro de CE G3 estadio IIIA y, finalmente, un carcinoma seroso sincrónico de endometrio y ovario (IA/IIB).

2 de los CE G2 (IA) iniciales fueron diagnosticado de un estadio mayor: 1 CE G2 estadio IB y otro IIIC2.

Hubo tan sólo un diagnóstico de carcinoma sincrónico de ovario, y fue en la paciente diagnosticada finalmente de carcinoma de endometrio de histología no endometriode (seroso alto grado) (pac nº 4).

Cuatro mujeres (5,6%) progresaron o recayeron después de la cirugía definitiva. Tres pacientes lo hicieron de forma diseminada con carcinomatosis peritoneal (pac nº4, nº 26 y nº 63); todas llevaron tratamiento con quimioterapia y 2 de ellas, además radioterápico. La otra paciente (nº17) lo hizo con una recaída ganglionar paraórtica exclusivamente que fue rescatada con cirugía y quimiorradioterapia.

Las tres mujeres que recayeron con enfermedad diseminada abdominal fallecieron por la enfermedad, lo que supone una tasa de mortalidad en nuestra muestra del 4,2%.

Los hallazgos quedan resumidos en la siguiente tabla (Tabla 14):

TABLA 14

Pronóstico oncológico según diagnóstico inicial.

Diagnóstico (N)	Cirugía definitiva		Rec o PE tras cirugía definitiva (%)	Muertes por enf (%)	SLE, media ± DE (m)	Seguim media (Rang), (m)
	N (%)	Mayor grado / estadio				
HEA/EIN (10)	5 (50)	3	0	0	49,5 ± 31,6	49,5 (10-102)

CE G1 (55)	33 (60)	5	3 (1,8)	2 (3,6)	61,6 ± 37,7	62,9 (6-159)
CE G2 (7)	4 (57,1)	2	1 (14,3)	1 (14,3)	37,9 ± 27,7	39,7 (8-79)
Global (72)	42 (58,3)	10 (13,9)	4 (5,6)	3 (4,2)	56,6 ± 36,3	58,4 (6-159)

CE: cáncer de endometrio; enf: enfermedad; HEA/EIN: hiperplasia endometrial con atipia / Endometrial intraepithelial neoplasia; m: meses; PE: progresión de enfermedad; Rang: rango; Rec: recaída; SLE: supervivencia libre de enfermedad; tt: tratamiento.

Al finalizar el seguimiento, el estado de las 72 mujeres fue el siguiente (Tabla 15):

TABLA 15
Estado final al terminar el seguimiento.

Diagnóstico (N)	Viva sin enfermedad	Viva con enfermedad	Fallecida por enfermedad	Fallecida por otra causa	Pérdida de seguimiento
HEA/EIN (10)	8 (80)	1 (10)	0	0	1 (10)
CE G1 (55)	47 (85,5)	1 (1,8)	2 (3,6)	0	5 (9,1)
CE G2 (7)	5 (71,4)	0	1 (14,3)	0	1 (14,3)
Global (72)	60 (83,3%)	2 (2,8%)	3 (4,2%)	0	7 (9,7%)

CE: cáncer de endometrio; HEA/EIN: hiperplasia endometrial con atipia / Endometrial intraepithelial neoplasia; N: número.

El tiempo medio de seguimiento de las pacientes fue de 58,4 ± 35,6 meses, con un rango entre 6 y 159 meses. Para calcular la SLE, hemos considerado las recaídas o progresión tras tratamiento definitivo. La SLE media fue de 57,3 ± 36,3 meses. A los 2 y 5 años, la SLE fue de 96,9% y 92,6% y la SG de 98,3% y 93,5%, respectivamente.

Las curvas de Kaplan-Meier para la SLE y la SG se muestran en la Figura 14.



IC: intervalo de confianza; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia.

5.7. Pronóstico reproductivo de las pacientes incluidas en el estudio

De la cohorte total de pacientes, 39 (54,2%) mujeres intentaron gestar, de ellas, 29 (40,3%) lo consiguieron. La edad media de las pacientes que intentaron concebir fue de 33,2 años. Si tenemos en cuenta las 58 pacientes que respondieron al tratamiento (57 que alcanzaron la RC y 1 paciente con RP con HESA), el 67,2% intentaron gestar.

Finalmente, si consideramos a las 39 pacientes que lo intentan, la tasa de gestación final sería del 74,4% en nuestra serie. De estas 29 mujeres, 25 consiguen un RN vivo lo que supone una tasa de RN vivo del 64,1% (Tabla 16. Figura 15).

TABLA 16

Pronóstico reproductivo según diagnóstico inicial.

	Pac intentan gestación (%)	TRA (%)	Pac consiguen gestación (%)	TRA gestación (%)	Tasa RN vivo (%)	Cirugía tras gestación (%)
HEA/EIN (10)	5 (50)	4 (40)	3 (30)	3 (100)	2 (40)(*)	1 (10)
CE G1 (55)	31 (56,4)	22 (40)	24 (43,6)	16 (66,7)	21 (67,7)(*)	15 (27,3)
CE G2 (7)	3 (42,9)	3 (42,9)	2 (28,6)	2 (100)	2 (66,7)(*)	2 (28,6)

Global (72)	39 (54,2)	-	29 (40,3)	-	25 (34,7)	
RC (58)	39 (67,2)	-	29 (50)	-	25 (43,1)	
Intentan (39)	39 (100)	29 (74,4)	29 (74,4)	22 (75,9)	25 (64,1)	18 (62,1) (**)

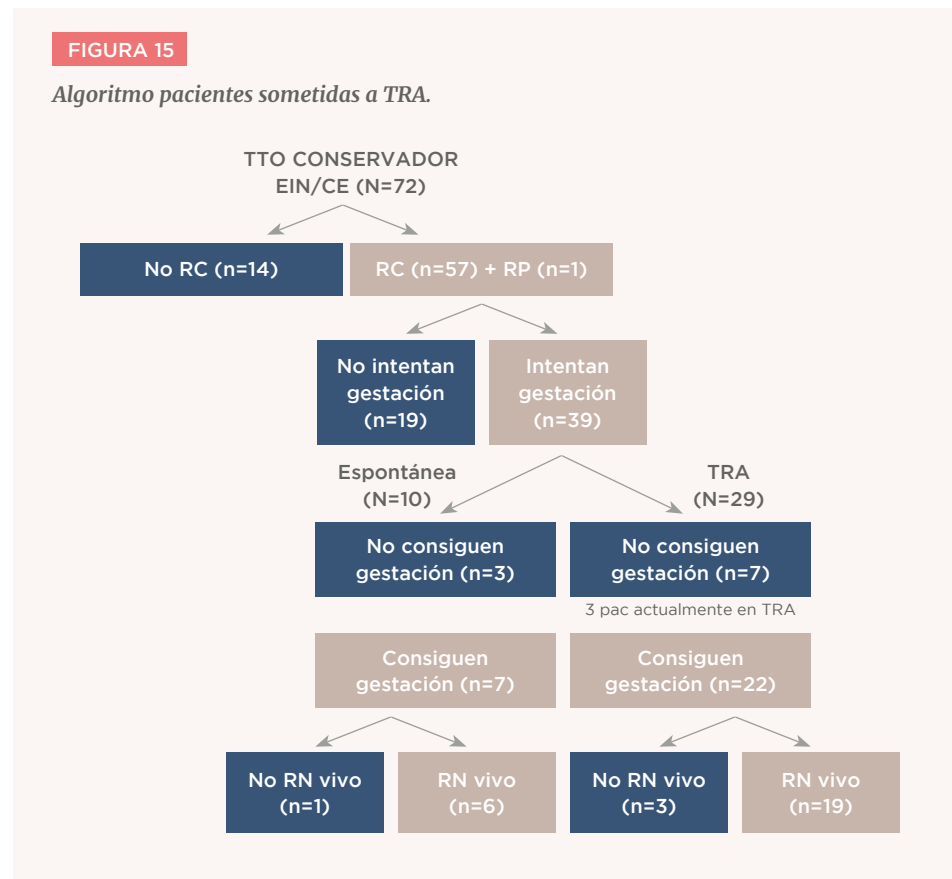
(*) de entre las pacientes que intentan gestación

(**) de entre las pacientes que consiguen gestar. Dieciséis de ellas por deseo genésico cumplido y 2 por recaída.

CE: cáncer de endometrio; HEA/EIN: hiperplasia endometrial con atipia / Endometrial intraepithelial neoplasia; pac: pacientes; RC: respuesta completa; RN: recién nacido; TRA: técnicas de reproducción asistida.

La edad media fue similar entre las mujeres que lograron gestar y las que no, $33,2 \pm 5,1$ años vs $32,6 \pm 4,3$ años, respectivamente. Cabe destacar, el IMC medio del grupo que no logra una gestación fue de 31,1, respecto a 25,4 en el grupo de mujeres que sí lo consigue, sin embargo, esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,12$).

Casi el 75% de las pacientes fueron derivadas a una Unidad de reproducción y fueron sometidas a un tratamiento de fertilidad con el fin de conseguir una gestación (Figura 13). De las 29 pacientes que lograron finalmente un embarazo, 22 (75,9%) fue mediante TRA, mientras que sólo 7 pacientes se quedaron embarazadas de forma espontánea (24,1%). Diecinueve mujeres (65,5%) de las pacientes sometidas a TRA consiguieron un RN vivo. Las otras diez mujeres (34,5%) sometidas a un tratamiento de fertilidad no consiguieron un RN vivo: 3 abortos, 4 no consiguieron quedarse embarazadas y 3 estaban en curso de un ciclo de FIV en el momento del análisis. Cuatro mujeres (40%) de las 10 que intentaron una gestación espontánea tampoco consiguieron un RN vivo: 1 aborto y 3 no lograron quedarse embarazadas.



CE: cáncer de endometrio; EIN: Endometrial intraepithelial neoplasia; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RN: recién nacido; TRA: técnicas de reproducción asistida.

El registro del tipo de TRA llevado a cabo no lo pudimos analizar ya que este dato no fue contemplado en el diseño del estudio inicial y obtuvimos este dato en pocas pacientes.

De las 29 pacientes que lograron un embarazo, 25 consiguen un RN vivo (86,2%). Diez de ellas lograron 2 o más gestaciones. Estas veintinueve mujeres tienen un total de 43 gestaciones y 33 RN vivos: 13 abortos (1 gestación ectópica), 3 partos pretérminos y 27 gestaciones a término. De las 30 gestaciones evolutivas hubo 27 gestaciones únicas y 3 gemelares (1

pretérmino y 2 llegaron a término). La vía de parto fue vaginal en el 60% y mediante cesárea en el 40% de las gestaciones.

Entre las complicaciones obstétricas de estas 30 gestaciones evolutivas, 3 pacientes tuvieron un parto pretérmino (pac nº 11, 13 y 64) a la 31, 33 y 28 semanas respectivamente. Una de ellas fue una gestación gemelar que se complicó con una corioamnionitis y finalizó en la semana 28 mediante cesárea (pac nº 64). De entre las 27 gestaciones que llegaron a término, sólo 2 pacientes presentaron alguna complicación: una paciente (nº 1) desarrolló diabetes gestacional durante sus 2 gestaciones y otra gestante fue diagnosticada de CIR tipo I y terminó la gestación mediante cesárea en la semana 38.

Hubo 3 gestaciones múltiples, toda ellas gemelares, las 3 tras tratamiento de FIV.

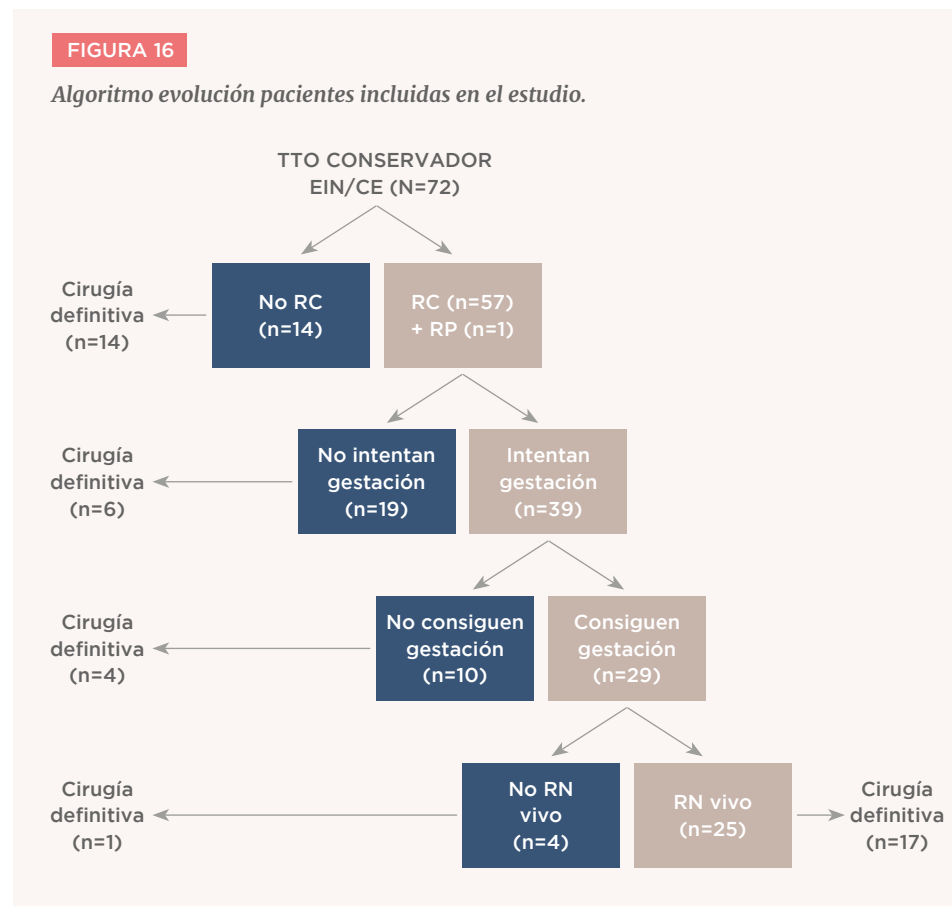
Dieciocho pacientes completaron el tratamiento quirúrgico tras conseguir una gestación, dieciséis de ellas tras haber cumplido el deseo genésico. La evolución de las gestaciones queda resumida en la Tabla 17.

TABLA 17 Evolución de la gestación.

	Gest totales	Evolución gestación			Parto		RN vivos (n)
		Abortos (n)	GPT (n)	GT (n)	PE (n)	Cesárea (n)	
HEA/EIN (10)	5	1	0	4	4	0	4
CE G1 (55)	30	6	3 (1 gemelar)	21	14	10	25
CE G2 (7)	8	6	0	2 (gemelares)	0	2	4
Total	43	13 (1 EE)	3 (1 gemelar)	27 (2 gemelares)	18	12	33

Por último, hicimos un modelo de regresión con las variables que podían estar asociadas al éxito de conseguir una gestación, tan sólo el IMC tuvo una asociación significativa (OR=0,72; IC del 95% 0,52-0,99; p=0,050). A medida que disminuye el IMC, mayor probabilidad de gestar entre las mujeres que consiguen la RC y lo intentan. El uso de TRA no se relacionó con mayor probabilidad de gestación en nuestra muestra.

La figura 16 muestra el diagrama final de la evolución las 72 pacientes incluidas en el estudio:



CE: cáncer de endometrio; EIN: Endometrial intraepithelial neoplasia;

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RN: recién nacido.

6

DISCUSIÓN

6.1.

Introducción a la discusión

El CE en mujeres jóvenes continúa siendo un evento raro, con una incidencia estimada cruda en mujeres entre 25 y 44 años de 2,9 casos por 100.00 mujeres/año en 2020 en España (2). El pronóstico en estadios iniciales con un tratamiento quirúrgico estándar es excelente, con una tasa estimada de mortalidad en este grupo de edad del 0,05 por 100.000 mujeres/año (2). Sin embargo, actualmente, con el retraso en la edad de la maternidad, en continuo incremento desde hace varias décadas como hemos expuesto previamente (Figura 7) (260), la probabilidad de diagnosticarlo antes de cumplirse el deseo genésico está también incrementando. De hecho, un dato llamativo en nuestro estudio, es que casi el 90% de las mujeres eran nulíparas con una edad media de 33,8 años al diagnóstico.

Son este grupo de pacientes las que se benefician de un tratamiento preservador de la fertilidad, evitando una cirugía que les dejaría sin la posibilidad de gestar. Sin embargo, debemos hacer una selección rigurosa de las pacientes candidatas a este manejo, en base al perfil de la paciente y las características del tumor, ya que no todas ellas cumplen las condiciones idóneas para llevarlo a cabo sin comprometer su pronóstico oncológico. El estudio de estos factores clínicos, histológicos y terapéuticos que definan a las pacientes candidatas es un desafío desde hace años; sin embargo, dado la baja incidencia y la heterogeneidad de las pacientes y tratamientos incluidos en los estudios, son poco los trabajos y publicaciones hasta la fecha con un gran nivel de evidencia para proporcionar directrices irrefutables.

De ahí la importancia de estudios colaborativos, multicéntricos y, sobre todo, prospectivos, para poder extraer conclusiones robustas y mejorar la indicación de este abordaje conservador en la población de mujeres jóvenes con CE que no han cumplido sus deseos genésicos. Además, como en nuestro caso sobre este estudio nacional, poder ampliar y mejorar el conocimiento de esta entidad en nuestro entorno, aplicando los recursos que tenemos a nuestra disposición.

6.2. Discusión acerca de las características basales

Como hemos visto en términos generales, las características basales de nuestras pacientes no difieren mucho de las grandes series publicadas previamente. La mitad de nuestra población presenta sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25$) y el 11% presenta obesidad grado II (severa) o III (mórbida) de forma similar a otras series descritas (8,13), lo que sustenta de forma contundente a ésta como un factor de riesgo para el desarrollo del CE. Para apoyar la dimensión de este problema entre las pacientes jóvenes con CE, sorprende encontrar en una muestra con 72 pacientes, 4 mujeres sometidas a cirugía bariátrica en el curso del tratamiento. En un metaanálisis publicado recientemente acerca del riesgo de tumores ginecológicos en pacientes sometidas a cirugía bariátrica, hallaron que el riesgo de CE se redujo en un 67% en las pacientes sometidas a cirugía respecto al brazo control (RR: 0,33; IC del 95%: 0,2121-0,51), y concluyeron que la cirugía bariátrica podría tener un efecto protector reduciendo el riesgo de cáncer de mama, ovario y endometrio en mujeres obesas (261).

Sin embargo, la proporción de mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus en nuestra muestra es pequeña, tan sólo un 5%, considerando la obesidad como un factor de riesgo para su desarrollo (262). Esto podría explicarse por dos motivos: el primero que sólo hemos considerado las pacientes con una DM establecida y no otras alteraciones del espectro como hiperglicemia o la intolerancia a la glucosa que preceden a esta patología (263). El segundo es la edad de las pacientes; al tratarse de una población joven y una entidad que permanece durante muchos años en fase preclínica como una dolencia asintomática (264), han podido no desarrollarla aún o bien no haber sido aún estudiadas por esta causa previamente. Por todo ello creemos que estas alteraciones puedan estar infraestimadas en nuestro estudio. De forma similar, otras entidades relacionadas con el trastorno endocrino

asociado al síndrome metabólico se encuentran también representadas en nuestra serie: un 14% de mujeres diagnosticadas de SOP y hasta un 17% de pacientes con tratamiento o estudio de fertilidad previo al diagnóstico (SOP, amenorrea, infertilidad, etc.). Todo ello pone de manifiesto la estrecha relación del CE en mujeres jóvenes con un espectro de alteraciones endocrino-metabólicas dentro del denominado síndrome metabólico (obesidad, intolerancia a la glucosa, dislipemia, SOP, etc.) (114,116-119).

Hasta la fecha, existe controversia acerca de si a las pacientes con mutación en los genes MMR o BRCA 1/2 se les debe ofrecer este manejo conservador. Este tiempo debería considerarse como una ventana de tiempo para la concepción, seguida de una cirugía definitiva. Acorde con las grandes series publicadas, existe en nuestro estudio una proporción de pacientes con síndromes de cáncer familiar, 9 mujeres pertenecen a estas familias. Esto evidencia de forma notoria el riesgo asociado de CE en mujeres con mutaciones germinales en los genes MMR o BRCA. En concreto, siete mujeres (9,7%) pertenecen a familias diagnosticadas con Síndrome de Lynch, una de ellas con un diagnóstico previo de adenocarcinoma de colon. La edad media al diagnóstico es de 34,7 años, ligeramente superior a la media global. El IMC es algo inferior con una mediana de IMC de 23 (normal) a diferencia de 25 (sobrepeso) de la muestra global. Lo que parece indicar que en estas pacientes el carcinoma se podría desarrollar independientemente de los factores de riesgo antes especificados y además, que la proporción de alteraciones en la expresión de proteínas MMR en tumores de pacientes ≤ 40 años de edad no es tan prevalente, en torno al 10%, como ya describen las series más actuales (126) y que el síndrome de Lynch no está asociado con una edad más temprana de diagnóstico de CE como abogan algunos autores (43,127).

6.3. Discusión acerca de las características diagnósticas

La mitad de las pacientes en nuestra muestra ha sido diagnosticada por toma de biopsia guiada por histeroscopia, quizá esto esté en relación con la amplia difusión, uso y la facilidad de acceso que tiene esta técnica en nuestro país respecto a otros. Una reciente revisión sistemática concluyó que los estudios cuya muestra endometrial se había obtenido por HSC obtuvieron una mayor tasa de RC en comparación con los que se había obtenido por legrado (OR 2,31; IC del 95% 1,10–4,84; P=0,03) (265). En nuestro caso no hemos podido corroborarlo y las pacientes diagnosticadas por HSC tienen las mismas tasas de RC que las pacientes con otro método.

Como estudio de extensión pretratamiento a todas las pacientes se les realizó una ecografía transvaginal y al 71% además una RMN para valorar la infiltración miometrial con lo que todas ellas fueron diagnosticadas de estadio IA (sin o con infiltración de <50% de miometrio); cabe destacar de estas pacientes con RMN que en casi el 40% de ellas no se apreciaba tumor en las secuencias estudiadas, y el diámetro medio en las que sí era visible fue de 15,3mm, similar al engrosamiento endometrial medio medido por ecografía transvaginal (13,3mm). Todo ello parece indicar que la mayoría de los tumores no infiltraba el miometrio o si lo hacía era mínimamente, de forma que no fue perceptible por pruebas de imagen. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las pruebas diagnósticas llevadas a cabo antes del tratamiento cuentan con falsos negativos y la precisión muchas veces es técnica dependientes. Así, la literatura refleja tasas de sensibilidad de la RMN y la ecografía de 86–89% vs 66–79% respectivamente (162,163). En nuestra muestra 10 pacientes fueron diagnosticadas finalmente con una gradación o estadio superior al inicial y 3 de ellas terminan falleciendo de la enfermedad. No podemos establecer con seguridad si fue un error en la evaluación di-

agnóstica inicial o una evolución durante el tratamiento, pero tenemos que tener en cuenta las limitaciones de las técnicas diagnósticas a la hora de seleccionar a las pacientes. Además de ser realizadas por personal experto para mejorar el rendimiento diagnóstico.

6.4. Discusión acerca de la respuesta al tratamiento y pronóstico oncológico

En cuanto a la respuesta al tratamiento, coincidimos con las grandes series publicadas que cifran la RC global en torno a 71–81% (151,202,203,208,242,246,265–267). Nosotros hemos estimado una RC del 79,2% en el global de la muestra, siendo mayor la respuesta en CE G2 que en G1 y que en HEA, pero sin poder extraer conclusiones por subgrupos. Las tasas reportadas en la literatura de respuesta en HEA son similares a los CE, en torno al 77–86% (151,208,266). En nuestra serie es algo menor (60%), sin embargo, hay 2 hechos que influyen en este porcentaje: sobre una muestra pequeña, de 10 pacientes, una de ellas decidió no continuar con el tratamiento tras haber conseguido una RP a los 3 meses y se le realizó cirugía a los 6 meses de iniciado el tratamiento; otra de ellas no alcanzó la RC, pero sí una respuesta parcial (HESA), y posteriormente logró una gestación por lo que la respuesta al tratamiento global sería del 70% en este grupo. Del mismo modo, aunque con menor evidencia y series más pequeñas, también encontramos tasas muy óptimas en tumores moderadamente diferenciados: 71.4–73.9% (145–147,149), que en nuestra serie alcanza el 85,7%.

Al igual que en la literatura, donde el tiempo medio hasta conseguir la respuesta se encuentra entre 3–7,6 meses (147,187,188,258,268), en nuestra serie fue de $5,5 \pm 4$ meses. El 87,7% de las pacientes respondió en los primeros 6 meses de tratamiento y, de forma global, el 96,5%

de las pacientes lo hicieron en el primer año de tratamiento. Al igual que expone Koskas en su metaanálisis, la mayoría de las pacientes (72,4%) responden dentro de los primeros 6 meses de tratamiento con un pequeño beneficio adicional al prolongar el tratamiento después de ese periodo hasta los 12 meses (78%) (203). En nuestro caso, el beneficio de prolongarlo entre los 6-12 meses es similar, del 8,8%, con tan sólo un beneficio del 3,5% si prolongamos el tratamiento más allá de los 12 meses.

En términos generales, esto indica que la mayoría de las pacientes que responden lo hace de forma precoz en los primeros meses de tratamiento; el porcentaje de respuesta va disminuyendo conforme avanza el periodo de tratamiento, con un porcentaje pequeño de beneficio pasados los 12 meses; por lo que habría que valorar cuidadosamente cada caso y el beneficio que aporta continuar la terapia más de 12 meses en mujeres que no han obtenido la respuesta aún.

Cómo dato a resaltar también acerca de la respuesta al tratamiento, las 4 pacientes sometidas a cirugía bariátrica alcanzaron la respuesta completa, todas ellas tras la cirugía, a los 3, 12, 18 y 24 meses de inicio del tratamiento médico; además todas intentan gestar, de las cuales dos lo consiguen. Este hecho resalta la importancia de un buen control de los factores de riesgo adyuvante al tratamiento farmacológico para optimizar la respuesta.

Con respecto a las variables asociadas a la respuesta al tratamiento, el metaanálisis de Koskas (203) evidenció que los pacientes con un embarazo previo (OR 2,70; IC del 95% 1,23-5,89), infertilidad (OR 2,26; IC del 95% 1,05-4,87) y tratamiento con AM (OR 2,70; IC del 95%: 1,20 a 6,02) remitían con mayor probabilidad. Además, los estudios incluidos que tenían una mayor proporción de mujeres infértiles se asociaron con tasas de remisión más altas (OR 4,21; IC del 95%, 1,44-12,33; $P < 0,01$). En nuestro análisis multivariante, observamos como cuanto más joven es la mujer al diagnóstico y el no tener un diagnóstico SOP, aumentó la probabilidad de respuesta en nuestra serie. De igual forma, el tratamiento con DIU respecto a los otros tratamientos se asoció de manera significativa con la obtención de la RC. Asimismo, encontramos que el 85,7% de las pacientes portadoras de DIU-LNG obtuvieron la RC respecto

a un 70% con otros tratamientos, aunque esta diferencia no llegara a ser significativa. Todos estos datos son similares a las series ya publicadas con DIU como tratamiento preservador de la fertilidad en HEA/EIN y CE (Anexo 1) en las que las RC varían entre 57,1-94,8%. Además, el tiempo hasta alcanzar esta RC fue algo menor en las pacientes portadoras de DIU: 5,3 meses respecto a 6,1 meses con otros tratamientos, aunque, de nuevo, la diferencia no alcanzara la significación estadística. Todo ello respalda al tratamiento del DIU como una alternativa segura y eficaz en el tratamiento de estas pacientes, sólo o junto con otros agentes terapéuticos. Sin embargo, otros autores no han observado tal beneficio del DIU en comparación con otros progestágenos (201,208).

A pesar de las buenas tasas de respuesta encontradas, como cabía esperar por los datos previamente publicados con tasas que varían entre 24-40,6% (Anexo 3), la tasa de recaídas no fue desdeñable. El 25% de nuestras pacientes recayó tras haber obtenido la respuesta completa. La probabilidad de recaída fue mayor a medida que aumentaba el IMC y la gradación tumoral (HEA<CE G1<CE G2), aunque sin llegar a ser esta última asociación significativa, muy probablemente limitada por el tamaño muestral. A diferencia del metaanálisis de Koskas el cual no halló ningún factor estadísticamente significativo asociado a recaída (203). Además, las recaídas no fueron muy precoces, con un tiempo medio hasta ellas de 32,1 meses; de hecho, el 66,7% de las pacientes que recaen lo hacen a partir del año desde que iniciaron el tratamiento, con un rango que varía entre los 4 y 108 meses. Estos datos son concordantes con los datos observados en la literatura que detallan con un tiempo medio entre 19-25 meses y rangos entre 4-154 (Anexo 3), e incluso un caso de recaída a los 357 meses (246). Todo ello pone de manifiesto la necesidad de un seguimiento estrecho y periódico, no solo durante el tiempo que dura el tratamiento, sino también a largo plazo, y la recomendación de completar la cirugía una vez finalizado el deseo genésico, sobre todo si persisten los factores de riesgo iniciales.

En cuanto a las pacientes que todavía desean preservar su fertilidad a pesar de haber recaído, se puede considerar repetir el tratamiento hormonal. En estos casos, sin embargo, a pesar de

que los datos son más limitados, las tasas de RC (70% -85%) y recurrencia (42%) después de una segunda ronda de tratamiento son similares a las notificadas después del abordaje primario (161,216,244). En nuestra serie tenemos 3 pacientes que fueron tratadas por segunda vez, todas ellas con éxito y obtuvieron una gestaciones tras finalizar el tratamiento.

Como dato importante, el 16,7% en nuestra cohorte de pacientes nunca llega a responder, a pesar de tener características basales similares y utilizar las mismas estrategias terapéuticas en todas ellas. Esto pone de manifiesto la necesidad de un estudio diagnóstico más preciso de las características basales y factores de riesgo, así como de las características, no sólo histológicas y de gradación tumoral, sino también moleculares en la muestra tumoral. En concreto, con la aplicación y clasificación de estos carcinomas dentro de alguno de los subgrupos moleculares recientemente identificados. Como ya mencionó Britton, los diferentes subtipos moleculares se asocian estrechamente con el pronóstico oncológico, incluyendo supervivencia global y la asociada a la enfermedad (133). Actualmente la evidencia es muy limitada, pero trabajos como el de Chung, en el que concluía que las pacientes con deficiencia en las proteínas MMR presentaban una peor respuesta al tratamiento conservador y respuesta global que aquellas con p53wt (135), o el de Puechl, que evidenciaba como el fenotipo p53abn estaba asociado con un menor tiempo hasta progresión tras el tratamiento con DIU-LNG (136), ponen de manifiesto la dirección que debe tomar el estudio inicial de estas pacientes. Se debe lograr aplicar las nuevas técnicas diagnósticas moleculares, en concreto la clasificación ProMisE, para así, proporcionar información pronóstica en cuanto a respuesta al tratamiento conservador en el subgrupo de pacientes jóvenes con CE que desean preservar su fertilidad.

Nuestra serie, además, aunque con una “n” pequeña, incluye pacientes con tumores moderadamente diferenciados (G2). Estos tumores, aunque tienen una tasa de RC similar a los bien diferenciados, del 85,7%, observamos una mayor tasa de persistencia de la enfermedad (14,3%) y recaídas (28,6%) respecto a HEA y tumores G1, sin llegar a ser esta diferencia significativa estadísticamente. Además, el tiempo medio hasta la recaída es mucho menor, de 8 meses, con un rango de 4 a 12 meses, en comparación con los 35,7 meses de las pacientes con

HEA/EIN y CE G1. Este hecho, es casi significativo en el análisis multivariante con respecto al riesgo de recaída. Las series hasta entonces publicadas con tumores G2, describen una tasa de recaídas algo mayor (41,1%), incluida la mayor serie publicada hasta la fecha, por Falcone (145) (Anexo 3), pero la mayoría de ellas son rescatadas con cirugía definitiva. La mayor preocupación en este grupo de pacientes es el riesgo de progresión tumoral, en nuestra serie, 4 de las 7 pacientes son sometidas a cirugía, 2 por enfermedad y 2 tras deseo genésico cumplido. Las 2 pacientes que no respondieron o recayeron (28,6%), fueron diagnosticadas de un estadio o grado mayor (IB y IIIC2) en el examen patológico final. Una de ellas (14,3%), recaer de nuevo tras la cirugía y terminan falleciendo por la enfermedad. En los estudios previamente publicados, aunque el pronóstico oncológico es extremadamente bueno en este subgrupo de pacientes, similar a las pacientes tratadas con cirugía con cifras de supervivencia global a los 5 años en torno al 92% (113), el riesgo de progresión o recaída tras la cirugía es una consideración a tener en cuenta. En el estudio de Falcone, 5 de las 23 mujeres incluidas experimentaron progresión de la enfermedad y fueron sometidas a cirugía definitiva. Cuatro de ellos tenían CE confinada al útero en la patología final y no experimentaron una recaída posterior, la paciente restante, el examen patológico „final mostró diseminación extrauterina con metástasis tanto ováricas como ganglionares y recurrió en forma de carcinomatosis a los 7 meses después de completar el tratamiento con quimiorradioterapia adyuvante. En el resto de las 49 pacientes con CE G2 incluidas en la revisión, sólo 1 pacientes está viva con enfermedad (145). Por todo ello, con la evidencia que tenemos hasta el momento, podemos decir que el tratamiento preservador de la fertilidad es seguro en este subgrupo de pacientes y está respaldado por los datos disponibles sobre CE moderadamente diferenciados que muestran que casi la totalidad de las recaídas informadas son curables con cirugía. Sin embargo, debemos ser cautelosos a la hora de indicarlo y recordar la importancia de un exhaustivo estudio previo y seguimiento, aún más estrecho si cabe, en este subgrupo de pacientes.

En cuanto a la cirugía definitiva, advertimos como poco más de la mitad de las pacientes (58%) finalmente fueron intervenidas; y tan sólo el 55,2% de las pacientes tras completar

el deseo genésico. Como ya expresaba Falcone, la realización de la cirugía definitiva todavía representa un problema en estas pacientes. A pesar de un adecuado asesoramiento previo al tratamiento, el cumplimiento es muy deficiente, con una alta tasa de rechazos repetitivos. Es probable que la cirugía definitiva se perciba como la pérdida definitiva de la feminidad, en pacientes que albergan un fuerte deseo de preservar su fertilidad independientemente de la maternidad. Este aspecto realza la necesidad de proporcionar de forma rutinaria apoyo psicológico adecuado, no solo en el asesoramiento previo al tratamiento, sino también durante el período de seguimiento (145).

Finalmente, podemos decir que el pronóstico en general de las pacientes con este manejo es excelente, con una supervivencia global a los 2 y 5 años de 98,3% y 93,5%, respectivamente en nuestra serie. Similar al 90-93% de SG a los 5 años en mujeres con estadios IA tratadas de forma estándar que encontramos en la literatura, y similar al 95% y 92% de SG a los 5 años de los tumores bien y moderadamente diferenciados tratados con cirugía (8,113). Al igual que encontramos en las grandes series, la mortalidad en estas pacientes es anecdótica: Greenwald hizo una revisión en 2017 con 161 pacientes <45 años con CE y tratamiento preservador de la fertilidad comparándolas con más de 6100 pacientes sometidas a cirugía y no encontró diferencias en la mortalidad global ni específica por cáncer (269). En las grandes revisiones publicadas, Gallos describió tan sólo 2 muertes atribuibles al manejo conservador en la revisión de 408 mujeres, lo que sitúa la tasa de mortalidad en 0,5% (151), Erkanli, a su vez, en 1,7% (4/231) y Ramírez no reportó ninguna muerte por la enfermedad en su revisión con más de 80 pacientes (242). Nuestra tasa de mortalidad es algo mayor a la descrita en la literatura, de 4,2%, pero en consonancia con los datos de pacientes tratadas de forma estándar, tan sólo 3 pacientes fallecieron en los casi 14 de años de periodo de estudio. Una de las causas atribuibles a esta mayor tasa puede ser la presencia tumores moderadamente diferenciados (una de las 3 pacientes fallecidas fue un CE G2). Además, las 3 pacientes presentaron un estadio avanzado con enfermedad diseminada en la recaída, por lo que no pudieron ser “rescatadas” con cirugía y el tratamiento adyuvante estándar, a diferencia de las pacien-

tes que recaen con la enfermedad limitada al útero. Dos de ellas recayeron a los 9 meses de tratamiento, una con un tumor seroso de alto grado sincrónico, y la tercera paciente lo hizo a largo plazo, tras recurrir después de 2 gestaciones, lo que pone en evidencia de nuevo dos cosas: la necesidad de un exhaustivo diagnóstico y estudio pretratamiento y el compromiso bilateral (médico-paciente) de controles periódicos a largo plazo, así como de completar la cirugía una vez completado el deseo genésico.

6.5. Discusión acerca del pronóstico reproductivo

El objetivo final del manejo conservador de este cáncer en pacientes jóvenes es la consecución de la gestación, sin embargo, este fin no se consigue en un importante porcentaje de casos.

Como hemos argumentado previamente, el retraso en la edad de gestación está haciendo que aumente el número de casos con este manejo conservador. Además, la nuliparidad, y sobre todo si también se da una historia de infertilidad, se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo del CE en este subgrupo de pacientes jóvenes (27,120). Según los estudios epidemiológicos más amplios, la esterilidad afecta al 15% de la población en edad reproductiva de los países occidentales (270). Hemos observado como la prevalencia de infertilidad, definida como “la imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin protección regular”, es mayor en este subgrupo que en la población general. Por ejemplo, Park, autor de una de las series más largas con 141 pacientes, publicó una tasa de infertilidad del 38,3% (218) y Koskas del 20,8% en su metaanálisis con 370 pacientes; es impor-

tante recalcar que, en este estudio, en el 70% de las mujeres este dato era desconocido (203). En nuestra serie casi el 90% de las mujeres eran nulíparas al diagnóstico, con una edad media de 33,8 años al diagnóstico, y el 17% se había sometido a un tratamiento de fertilidad previo, lo que se podría traducir en una historia de infertilidad. Sin embargo, seguramente esta cifra está infraestimada y la incidencia real de pacientes infértiles es imposible de predecir, ya que desconocemos cuál es el porcentaje de mujeres entre las nulíparas que intentaron concebir previo al diagnóstico.

En cuanto a la respuesta al tratamiento con respecto a estas características, tal como encontró Koskas en su metaanálisis, las pacientes con antecedentes de embarazo, de infertilidad y tratadas con AM experimentaban con mayor probabilidad remisión (203). En nuestro estudio, hemos corroborado que las pacientes con embarazos previos tienen mayor probabilidad de RC, sin embargo, la asociación no fue significativa, tal vez debido al escaso porcentaje de mujeres en este grupo. De igual forma, las pacientes que no habían sido diagnosticadas de SOP tenían una mayor probabilidad de remisión.

Uno de los criterios de inclusión de las pacientes sometidas a este tipo de tratamiento es la decisión expresa de la paciente de preservar su potencial reproductivo, sin embargo, las cifras de mujeres que intentan gestar no son muy destacadas. En la literatura encontramos que aproximadamente entre el 30-50% de las pacientes intentan concebir (150,187,218), al igual que los datos obtenidos en nuestra serie, donde el 54,4% de las pacientes buscaron gestación. Debido a esta discreta proporción, las cifras globales de gestación y RN vivo son también mejorables y muy dispares. Por ejemplo, el 32% mujeres en el estudio de Koskas obtuvo 1 o más embarazos (203); esta cifra contrasta con el 73% de las mujeres que logra embarazo en el estudio de Park (218). Las razones de tanta discrepancia son varias y fundamentadas en los sesgos inherentes a la naturaleza retrospectiva de la mayoría de trabajos. Por una parte, está el desconocimiento de la incidencia real de mujeres que intentan concebir en la mayoría de los estudios; de esta forma, la tasa de gestación en vez de expresarse sobre el subgrupo de pacientes que intenta gestar, se expresa sobre el total de pacientes incluidas en el estudio.

Además, muchas de ellas al obtener la RC no desean en ese momento intentar la gestación, bien porque en ese momento no tienen pareja, bien porque desean esperar o por otras razones, y ello no queda reflejado en la mayoría de los estudios, así como tampoco si tienen intención de gestar en un futuro reciente. Por otro lado, la proporción de pacientes que intentan concebir, se conoce o se estima a partir de las pacientes que son remitidas a consultas de Reproducción Asistida, por lo que también puede haber sesgos en este sentido. Las grandes revisiones y metaanálisis hablan de cifras globales de gestación entre el 34-40% de las pacientes incluidas (Anexo 1). Los trabajos más centrados en el pronóstico reproductivo arrojan datos más alentadores y precisos, con tasas específicas entre las pacientes que intentan gestar. Describen tasas de gestación que varían entre 73%, 73,7% hasta 93,3% y tasas de recién nacidos vivos que varían, a su vez, entre 63,2%, 66% hasta 86,7% en los estudio de Park (218), Maggiore (150) y Falcone (187). En nuestro estudio, observamos tasas muy similares a estos últimos. Tuvimos una tasa de gestación global del 40,3% y, al conocer exactamente las pacientes que intentaron gestar o están en este momento intentándolo, pudimos calcular una tasa de gestación y recién nacido más precisas, del 74,4% y 64,1%, respectivamente.

Como dato interesante a destacar entre las pacientes que logran gestar, encontramos una diferencia de 5,8 puntos en el IMC medio entre las pacientes que logran gestar y las que no lo consiguen. Esto recalca aún más la necesidad de una valoración integrada por los especialistas en oncológica, en reproducción e incluso endocrinología de estas pacientes, con el fin de mejorar, no ya la tasa de gestación, sino también para optimizar las características basales (resistencia a la insulina, obesidad, dislipemia, etc.) mediante cambios en los hábitos dietéticos y el estilo de vida (dieta y actividad física) y, en algunos casos, con tratamiento farmacológico.

A raíz de estos, también observamos como la mayoría de las pacientes, un 75% en nuestra serie, fueron derivadas a una Unidad de Reproducción y fueron sometidas a un tratamiento de fertilidad con el fin de conseguir una gestación. Un porcentaje algo mayor al encontrado, de forma general, en la literatura, donde las tasas de utilización de TRA varían entre 41,2%

en el grupo de Maggiore (150) hasta 95,5% de las mujeres en el estudio de Chae (220). Vemos como la mayoría de los grupos está de acuerdo en la derivación al especialista en Reproducción una vez alcanzada la respuesta completa, ya que la obtención del embarazo es más eficaz y más rápida, minimizando el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento definitivo del CE, como refleja el estudio de Park: un 86% de éxito de las TRA frente al 50% en las mujeres que intentan concebir de forma espontánea. En nuestra serie, sin embargo, la tasa de éxito es similar, el 75,9% de las mujeres remitidas al especialista consiguen una gestación con TRA, frente al 70% de las mujeres que lo hace de forma espontánea.

No hemos podido hacer un análisis detallado de los tratamientos de reproducción utilizados, ni de la seguridad de los mismos, ya que no se encontraba reflejado en la mayoría de los casos. En el estudio de Park, el 62,9% de las mujeres que intentaron gestar se sometieron a TRA, y éste desarrolla de forma detallada las técnicas utilizadas: inducción de la ovulación en el 9,1% de los casos, hiperestimulación ovárica con inseminación intrauterina en el 31,8% de los casos, fecundación in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en el 56,8%. De ellas, el 86% consiguen una gestación, y el 80% consiguen un recién nacido vivo (218). Estos datos son superponibles a otros estudios donde se reflejan las TRA utilizadas y donde la FIV es la más extendida: en el estudio de Harrison, el 79% obtienen una gestación mediante FIV (228) y en el estudio de Chae el 82,2% (220).

Con respecto al curso de la gestación, no se observa un mayor aumento de abortos o complicaciones obstétricas en estas pacientes una vez consiguen la gestación, y deben ser tratadas como gestaciones de bajo riesgo, si no presentan otros factores de riesgo.

Aunque se ha dudado de la seguridad del uso de las TRA en pacientes con este antecedente, hasta la fecha, solo unos pocos investigadores han evaluado la asociación entre el uso de medicamentos para la fertilidad y el riesgo de recurrencia después del tratamiento conservador, y no encontraron ninguna asociación. Por el contrario, se halló que las pacientes que lograron al menos un embarazo, tenían un menor riesgo de recurrencia independientemente del

uso de medicamentos para conseguir la gestación (218). Sin embargo, los datos disponibles son limitados y no permiten extraer conclusiones definitivas sobre la seguridad de los TRA en estos pacientes.

Por último, como ya hemos considerado previamente, conforme a las afirmaciones de Falcone, la tasa de cirugía tras la gestación en nuestra serie es mejorable. Poco más de la mitad de las pacientes que consiguen gestar son sometidas a cirugía definitiva tras cumplir el deseo genésico (55,2%). Porcentaje que debería ser considerablemente mejor dados las cifras, considerables, de recurrencias a largo plazo. De hecho, en nuestra serie, 2 pacientes recaen tras haber conseguido una gestación (1 aborto y una gestación a término); en ninguno de los casos se indicó la cirugía definitiva tras estas gestaciones y progresan tras esta cirugía; finalmente una de ellas termina falleciendo por la enfermedad.

6.6. Limitaciones y fortalezas del estudio

Es preciso señalar los factores limitantes de la investigación y la presente tesis:

1

La principal limitación es inherente a la naturaleza retrospectiva del estudio. La recogida de datos se ha realizado de forma retrospectiva en todos los centros lo que aumenta la posibilidad de sesgos de selección e información, en especial de pérdida de datos, seguimiento y errores de codificación.

2

A la hora de establecer los criterios de inclusión en el estudio no se optó por limitar el periodo de tiempo en el que las pacientes fueron diagnosticadas, ya que podría suponer la pérdida de pacientes en una muestra ya de por sí reducida. Si las pacientes cumplían los criterios y la mayoría de las variables a estudio estaban recogidas, la paciente podría formar parte de la muestra. Esto condiciona que el periodo de inclusión de las pacientes sea muy amplio, desde 2006 a 2019, y que los tratamientos en este tiempo o las medidas diagnósticas hayan podido variar incluso en los propios centros.

3

Los grupos histológicos no se encuentran representados de igual forma en la muestra: el número de CE G1 es de 55, respecto a las 10 mujeres con HEA y a los 7 CE G2, lo que ha hecho difícil realizar inferencias, comparar los grupos y extraer algunas conclusiones por subgrupos.

4

No hemos podido determinar el tiempo exacto de tratamiento de las pacientes incluidas ni, en aquellas que lograron la RC, el momento tras el cual intentaron gestación y se quedaron embarazadas. Por lo que no se ha podido determinar el tiempo medio de tratamiento y el tiempo medio hasta gestación de nuestra muestra.

5

No están reportadas algunas variables interesantes como número de pacientes que han sido vueltas a tratar (tipo y duración del mismo), complicaciones o efectos se-

cundarios derivados del tratamiento administrado y, en el caso de las pacientes que logran gestar mediante TRA, tampoco contamos con el tipo de tratamiento utilizado en la mayoría de los casos.

6

Además, hay 7 pacientes (9,7%) de la muestra que son pérdidas de seguimiento, con lo que podríamos incurrir en sesgos de seguimiento.

Como fortalezas que presenta:

1

Se trata de una de las mayores series publicadas, con 72 pacientes procedentes de grandes centros oncológicos de toda España con un largo periodo de seguimiento. No sólo nos aporta datos de respuesta al tratamiento y reproductivos, sino que hace un estudio transversal de las características de estas pacientes y su manejo en todo el territorio nacional.

2

Cabe destacar que es una de las series más largas que incluye pacientes con tumores moderadamente diferenciados (G2), sólo superada por la serie de Falcone con 23 pacientes (145), de Pal que incluía 8 pacientes (147) y de Park que incluía 14 (146).

3

Contamos con una base de datos inicial, sólida, multicéntrica, para poder trabajar sobre ella y plantear nuevos trabajos en un futuro cercano.

6.7. Discusión final e implicaciones prácticas

En definitiva, con la presente tesis hemos hecho una revisión bibliográfica del manejo conservador del CE, así como una valoración y evaluación de dicho tratamiento en nuestro territorio. Podemos concluir que tratamiento preservador de la fertilidad en mujeres jóvenes con estadios iniciales de CE es un manejo seguro y eficaz en base a los datos obtenidos que debe plantearse cuando la mujer manifieste expresamente el deseo de conservar su potencial reproductivo y cumpla de manera estricta los criterios. No obstante, es importante recordar que sigue siendo un enfoque no estandarizado y debe ofrecerse solo en el marco de protocolos multidisciplinares aprobados y realizados en centros oncológicos de referencia.

Actualmente, para lograr mejorar los ya excelentes datos oncológicos, y sobre todo los reproductivos, tenemos que tener en cuenta dos consideraciones fundamentales en un futuro próximo:

1

La implementación de las nuevas técnicas de diagnóstico molecular en el CE. Con el fin de reducir las discordancias diagnósticas y lograr identificar de forma más exacta a las pacientes candidatas, además de mejorar la precisión diagnóstica, con patólogos y radiólogos especializados, y optimizar la recogida de muestras endometriales, debemos adaptarnos al desarrollo de la “era molecular” mediante la introducción y aplicación de la nueva clasificación molecular en la biopsia diagnóstica, mucho más precisa y exacta a la hora de valorar y predecir el comportamiento tumoral. Es un paso necesario que en los próximos años se vaya incorporando este algoritmo molecular diagnóstico en todos los laboratorios y departamentos de Anatomía Patológica donde

vayan a diagnosticarse pacientes con CE candidatas a preservación de la fertilidad. Este paso va a facilitar de forma considerable la toma de decisiones clínicas, ayudando a decantarse por una estrategia terapéutica u otra y también en el seguimiento de estas pacientes durante el tratamiento y posteriormente a este.

2

La valoración multidisciplinar de las pacientes jóvenes con CE y deseo de preservar la fertilidad. Se debe realizar una evaluación multidisciplinar de estas pacientes tanto previo al tratamiento como una vez finalizado el mismo por especialistas en ginecología oncológica, reproducción asistida y/o endocrinología para realizar un asesoramiento oncológico, reproductivo y genético previo y, también, para lograr una optimización de las características basales que pueden llevarlas a mejorar los resultados oncológicos y reproductivos. Por último, ofrecer de manera rutinaria a todas las pacientes un soporte psicológico desde el momento del diagnóstico para mejorar su equilibrio emocional y su afrontamiento de la enfermedad.

3

El control de los factores de riesgo como tratamiento adyuvante a la terapia farmacológica. Es esencial inculcar a las pacientes hábitos de vida saludables durante el proceso resaltando la importancia que tienen estos hábitos en la mejora ya no sólo en su calidad de vida, sino en relación con la respuesta favorable al tratamiento, haciéndoles así partícipes en su proceso de tratamiento y curación.

7 CONCLUSIONES

Objetivo principal

El tratamiento conservador, tanto oral como intrauterino, es una opción segura y eficaz en mujeres con estadios precoces de CE tras una evaluación previa minuciosa para descartar enfermedad extrauterina.

Objetivos secundarios

—
1

Las pacientes jóvenes con CE en nuestro territorio presentan similares características basales a las grandes series publicadas con datos de mujeres en países desarrollados. Además, hemos reafirmado que el IMC es uno de los principales factores de riesgo asociado con recaída. De la misma forma, el tratamiento con DIU se asocia a una mayor probabilidad de respuesta completa, así como el no haber sido diagnosticada de SOP y ser más joven al diagnóstico.

—
2

Las pacientes sometidas a este tratamiento cumplen en un porcentaje aceptable su objetivo de ser madres y tener un recién nacido vivo.

—
3

El tratamiento preservador de la fertilidad es un manejo seguro con un pronóstico global excelente si las candidatas cumplen los criterios de inclusión y son seleccionadas rigurosamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEER Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. National Cancer Institute [Internet]. Bethesda, MD. [citado 10 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). World Health Organization. 2018.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;
4. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Minist Sanid y Política Soc. 2010;
5. Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Bray F, Jemal A. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978-2013. *J Natl Cancer Inst.* 2018;
6. Yang X, Wang JL. The role of metabolic syndrome in endometrial cancer: A review. *Frontiers in Oncology.* 2019.
7. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol.* 1984;
8. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. En: *Lancet.* 2005.
9. Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part i. *Gynecologic Oncology.* 2014.
10. Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;
11. Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ces Gynecol.* 2013;
12. Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, Painter JN, Savage DB, Semple RK, et al. Evidence of a Causal Association between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2015;
13. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2003;
14. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: Results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2004;
15. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol.* 2009;
16. Secord AA, Hasselblad V, Von Gruenigen VE, Gehrig PA, Modesitt SC, Bae-Jump V, et al. Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology.* 2016.
17. Renehan AG, Mackintosh ML, Crosbie EJ. Obesity and endometrial cancer: Unanswered epidemiological questions. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2016.
18. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control.* 2000;
19. Hernandez A V., Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Perez-Lopez FR. Insulin resistance and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer.* 2015.
20. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. En: *The Lancet.* 2016.
21. Gehrig PA, Bae-Jump VL, Boggess JF, Groben PA, Fowler WC, Van Le L. Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;
22. Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review). *Oncol Lett.* 2015;
23. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Van Hooff I, Vanderick G. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment [5]. *Lancet.* 1998;
24. Slomovitz BM, Sun CC, Ramirez PT, Bodurka DC, Diaz P, Lu KH. Does tamoxifen use affect prognosis in breast cancer patients who develop endometrial cancer? *Obstetrics and Gynecology.* 2004.
25. Berlière M, Radikov G, Galant C, Piette P, Marbaix E, Donnez J. Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen. *Eur J Cancer.* 2000;
26. Swerdlow AJ, Jones ME, Brewster DH, Forman D, Godward S, Moran A, et al. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: A casecontrol study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;
27. Klip H, Burger CW, Kenemans P, Van Leeuwen FE. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: A review. *Cancer Causes Control.* 2000;
28. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2014.
29. Pfeiffer RM, Mitani A, Landgren O, Ekblom A, Kristinsson SY, Björkholm M, et al. Timing of births and endometrial cancer risk in Swedish women. *Cancer Causes Control.* 2009;

30. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and metaanalysis. *Human Reproduction Update*. 2014.
31. Gong TT, Wang YL, Ma XX. Age at menarche and endometrial cancer risk: A doseresponse meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep*. 2015;
32. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martón A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;
33. Cote ML, Alhaji T, Ruterbusch JJ, Bernstein L, Brinton LA, Blot WJ, et al. Risk factors for endometrial cancer in black and white women: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Cancer Causes Control*. 2015;
34. Allard JE, Maxwell GL. Race disparities between black and white women in the incidence, treatment, and prognosis of endometrial cancer. *Cancer Control*. 2009;
35. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Zucchetto A, Talamini R, Montella M, et al. Food groups and endometrial cancer risk: a case-control study from Italy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;
36. Johnatty SE, Tan YY, Buchanan DD, Bowman M, Walters RJ, Obermair A, et al. Family history of cancer predicts endometrial cancer risk independently of Lynch Syndrome: Implications for genetic counselling. *Gynecol Oncol*. 2017;
37. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer : A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2015.
38. Modica I, Soslow RA, Black D, Tornos C, Kauff N, Shia J. Utility of immunohistochemistry in predicting microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;
39. Bats AS, Rossi L, Le Frere-Belda MA, Narjoz C, Cournou C, Gosset M, Ngo C, Delomenie M, Nos C, Blons H, Laurent-Puig P LF. Syndrome de Lynch et cancer de l'endomètre [Lynch syndrome and endometrial cancer]. *Bull Cancer*. 104(12):1013-21.
40. Sehgal R, Sheahan K, O'Connell PR, Hanly AM, Martin ST, Winter DC. Lynch Syndrome: An updated review. *Genes (Basel)*. 2014;
41. Shih KK, Garg K, Levine DA, Kauff ND, Abu-Rustum NR, Soslow RA, et al. Clinicopathologic significance of DNA mismatch repair protein defects and endometrial cancer in women 40 years of age and younger. *Gynecol Oncol*. 2011;
42. Cosgrove CM, Cohn DE, Hampel H, Frankel WL, Jones D, McElroy JP, et al. Epigenetic silencing of MLH1 in endometrial cancers is associated with larger tumor volume, increased rate of lymph node positivity and reduced recurrencefree survival. *Gynecol Oncol*. 2017;
43. Son J, Carr C, Yao M, Radeva M, Priyadarshini A, Marquard J, et al. Endometrial cancer in young women: Prognostic factors and treatment outcomes in women aged ≤ 40 years. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;
44. Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasen HFA, Hollema H, Mourits MJ, De Bock GH. Ovarian cancer in Lynch syndrome; A systematic review. *European Journal of Cancer*. 2016;
45. Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;
46. Breast Cancer Linkage Consortium T. Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1999;
47. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, Gronwald J, Lynch HT, Moller P, et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: An international prospective cohort study. *Gynecol Oncol*. 2013;
48. Bruchim I, Amichay K, Kidron D, Attias Z, Biron-Shental T, Drucker L, et al. Brca1/2 germline mutations in jewish patients with uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;
49. Lavie O, Ben-Arie A, Segev Y, Faro J, Barak F, Haya N, et al. Brca germline mutations in women with uterine serous carcinoma-still a debate. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;
50. Pennington KP, Walsh T, Lee M, Pennil C, Novetsky AP, Agnew KJ, et al. BRCA1, TP53, and CHEK2 germline mutations in uterine serous carcinoma. *Cancer*. 2013;
51. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA Mutations. *JAMA Oncol*. 2016;
52. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*. 2012;
53. Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Miller DR, Strom B, et al. Cigarette Smoking and the Risk of Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 1985;
54. Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo I, Hunter DJ, Barbieri RL, Rosner B, et al. Smoking and the risk of endometrial cancer: Results from the nurses' health study. *Int J Cancer*. 2005;
55. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: A brief review of recent epidemiological evidence. *En: Lung Cancer*. 2004.
56. Larsson SC, Carter P, Kar S, Vithayathil M, Mason AM, Michaëlsson K, et al. Smoking, alcohol consumption, and cancer: A mendelian randomisation study in UK Biobank and international genetic consortia participants. *PLoS Med*. 2020;
57. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: A population-based study in Finland. *Int J Cancer*. 2002;
58. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: Pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol*. 2012;

59. Wu QJ, Li YY, Tu C, Zhu J, Qian KQ, Feng TB, et al. Parity and endometrial cancer risk: A meta-analysis of epidemiological studies. *Sci Rep.* 2015;
60. Chen Q, Tong M, Guo F, Lau S, Zhao M. Parity correlates with the timing of developing endometrial cancer, but not subtype of endometrial cancer. *J Cancer.* 2015;
61. Deligeoroglou E, Michailidis E, Creasas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. En: *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2003.
62. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2005;
63. Endometrial cancer and oral contraceptives: An individual participant metaanalysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2015;
64. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update.* 2010;
65. Setiawan VW, Matsuno RK, Lurie G, Wilkens LR, Carney ME, Henderson BE, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian and endometrial cancer: The multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;
66. Brasky TM, Moysich KB, Cohn DE, White E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and endometrial cancer risk in the VITamins and Lifestyle (VITAL) cohort. *Gynecol Oncol.* 2013;
67. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. *Prog Obs Ginecol.* 2017;60(3):274-302.
68. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER L DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447):67-73.
69. Kuhn E, Ayhan A, Bahadirli-Talbott A, Zhao C, Shih IM. Molecular characterization of undifferentiated carcinoma associated with endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2014;
70. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJC, Ellenson LH. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: Evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer.* 2000;
71. Zannoni GF, Vellone VG, Arena V, Prisco MG, Scambia G, Carbone A, et al. Does high-grade endometrioid carcinoma (grade 3 FIGO) belong to type I or type II endometrial cancer? A clinical-pathological and immunohistochemical study. *Virchows Arch.* 2010;
72. Kuhn E, Wu RC, Guan B, Wu G, Zhang J, Wang Y, et al. Identification of molecular pathway aberrations in uterine serous carcinoma by genome-wide analyses. *J Natl Cancer Inst.* 2012;
73. Santin AD, Bellone S, Van Stedum S, Bushen W, Palmieri M, Siegel ER, et al. Amplification of c-erbB2 oncogene: A major prognostic indicator in uterine serous papillary carcinoma. *Cancer.* 2005;
74. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, Nakonechny Q, Leo J, Cheng A, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol.* 2016;
75. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer.* 2015;
76. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: Evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol.* 2013;
77. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: More than two types. *The Lancet Oncology.* 2014.
78. Le Gallo M, Bell DW. The emerging genomic landscape of endometrial cancer. *Clinical Chemistry.* 2014.
79. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol.* 2018;
80. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA, Schoolmeester JK, Dao LN, Balzer BL, et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol.* 2015;
81. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, Mackay HJ, Church DN, Nijman HW, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; A TransPORTEC initiative. *Mod Pathol.* 2015;
82. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017;
83. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.* 2018;
84. Hoang LN, Kinloch MA, Leo JM, Grondin K, Lee CH, Ewanowich C, et al. Interobserver agreement in endometrial carcinoma histotype diagnosis varies depending on the cancer genome atlas (TCGA)-based molecular subgroup. En: *American Journal of Surgical Pathology.* 2017.
85. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016;
86. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of

- Tumours of Female Reproductive Organs. IARC. 2014;
87. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: A gynecologic oncology group study. *Cancer*. 2006;
 88. Ellenson LH, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. En: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 2011.
 89. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2016.
 90. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol*. 2000;
 91. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;
 92. Lacey J V., Ioffe OB, Ronnett BM, Rush BB, Richesson DA, Chatterjee N, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: The 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer*. 2008;
 93. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, et al. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998;
 94. Owings RA QC. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 138(4):484-91.
 95. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JPA, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2007.
 96. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, Van Diest PJ, Uytterlinde AM, Ørbo A, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 world health organization classification system. *Cancer*. 2005;
 97. Kane SE, Hecht JL. Endometrial Intraepithelial Neoplasia Terminology in Practice: 4-year Experience at a Single Institution. *Int J Gynecol Pathol*. 2012;
 98. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PTK. New concepts for an old problem: The diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;
 99. Mittal K, Soslow R, McCluggage WG. Application of immunohistochemistry to gynecologic pathology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2008.
 100. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer*. 1982;
 101. Tavassoli F, Kraus FT. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol*. 1978;
 102. Janicek MF, Rosenshein NB. Invasive endometrial cancer in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 1994;
 103. Widra EA, Dunton CJ, McHugh M PJ. Endometrial hyperplasia and the risk of carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1995;5(3):233-5.
 104. S. P, S. M, S. K. Endometrial atypical hyperplasia and subsequent diagnosis of endometrial cancer: A retrospective audit and literature review. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2008;
 105. Yuk JS, Song JY, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Systems Versus Oral Cyclic Medroxyprogesterone Acetate in Endometrial Hyperplasia Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;
 106. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020.
 107. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Boselli F, Bergamini E, Cerami LB. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;
 108. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2010.
 109. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*. 2009;
 110. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 study. *J Clin Oncol*. 2012;
 111. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: A modern approach to surgical staging. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2014.
 112. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 1991;

- 113.** Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, et al. Clinical stage I endometrial cancer: Prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;
- 114.** Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol.* 2001;
- 115.** Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1998;
- 116.** Schmeler KM, Soliman PT, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecol Oncol.* 2005;
- 117.** Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;
- 118.** Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;
- 119.** Garg K, Soslow RA. Endometrial carcinoma in women aged 40 years and younger. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;
- 120.** Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2012;
- 121.** Burleigh A, Talhouk A, Gilks CB, McAlpine JN. Clinical and pathological characterization of endometrial cancer in young women: Identification of a cohort without classical risk factors. *Gynecol Oncol.* 2015;
- 122.** Garg K, Shih K, Barakat R, Zhou Q, Iasonos A, Soslow RA. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: Tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset. *Am J Surg Pathol.* 2009;
- 123.** Walsh MD, Cummings MC, Buchanan DD, Dambacher WM, Arnold S, McKeone D, et al. Molecular, pathologic, and clinical features of early-onset endometrial cancer: Identifying presumptive lynch syndrome patients. *Clin Cancer Res.* 2008;
- 124.** Matthews KS, Estes JM, Conner MG, Manne U, Whitworth JM, Huh WK, et al. Lynch syndrome in women less than 50 years of age with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2008;
- 125.** Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res.* 2006;
- 126.** Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in lynch syndrome. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2011;
- 127.** Berends MJW, Wu Y, Sijmons RH, van der Sluis T, Ek WB, Ligtenberg MJL, et al. Toward new strategies to select young endometrial cancer patients for mismatch repair gene mutation analysis. *J Clin Oncol.* 2003;
- 128.** National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Uterine neoplasms. Version 1 [Internet]. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network. 2020.
- 129.** Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology.* 2005.
- 130.** Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol.* 1995;
- 131.** Zaino R, Whitney C, Brady MF, DeGeest K, Burger RA, Buller RE. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas - A prospective clinicopathologic study of 74 cases: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2001;
- 132.** Baxter E, Brennan DJ, McAlpine JN, Mueller JJ, Amant F, Van Gent MDJM, et al. Improving response to progestin treatment of low-grade endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2020.
- 133.** Britton H, Huang L, Lum A, Leung S, Shum K, Kale M, et al. Molecular classification defines outcomes and opportunities in young women with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019;
- 134.** Stewart KI, Yates MS, Westin SN. Pushing the envelope: Expanding fertility sparing treatment of endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2020;
- 135.** Chung YS, Woo HY, Lee J-Y, Park E, Nam EJ, Kim S, et al. Mismatch repair status influences response to fertility-sparing treatment of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;
- 136.** Puechl AM, Spinosa D, Berchuck A, Drury KE, Whitaker RS, Strickland KC, et al. Turning ProMisE into practice: Predicting response in medically managed endometrial cancers via molecular classification. *Gynecol Oncol.* 2020;
- 137.** Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, Nishi H, Terauchi F, Ishikura H, et al. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod.* 2007;
- 138.** Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2007;
- 139.** la Rosa VL, Garzon S, Gullo G, Fichera M, Sisti G, Gallo P, et al. Fertility preservation in women affected by gynaecological cancer: The importance of an integrated gynaecological and psychological approach. *Ecancermedicalscience.* 2020;
- 140.** Huffman LB, Hartenbach EM, Carter J, Rash JK, Kushner DM. Maintaining sexual health throughout

- gynecologic cancer survivorship: A comprehensive review and clinical guide. *Gynecologic Oncology*. 2016.
- 141.** Carter J, Stabile C, Gunn A, Sonoda Y. The Physical Consequences of Gynecologic Cancer Surgery and Their Impact on Sexual, Emotional, and Quality of Life Issues. *J Sex Med*. 2013;
- 142.** Sacerdoti RC, Laganà L, Koopman C. Altered Sexuality and Body Image After Gynecological Cancer Treatment: How Can Psychologists Help? *Prof Psychol Res Pract*. 2010;
- 143.** Deshpande NA, Braun IM, Meyer FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. *Cancer*. 2015.
- 144.** Laganà AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Platania A, Vitale SG. Psychological impact of fertility preservation techniques in women with Gynaecological cancer. *ecancermedalscience*. 2017.
- 145.** Falcone F, Maggiore ULR, Di Donato V, Perrone AM, Frigerio L, Bifulco G, et al. Fertility-sparing treatment for intramucous, moderately differentiated, endometrioid endometrial cancer: A gynecologic cancer inter-group (GCIG) study. *J Gynecol Oncol*. 2020;
- 146.** Park JY, Kim DY, Kim TJ, Kim JW, Kim JH, Kim YM, et al. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades. *Obstet Gynecol*. 2013;
- 147.** Pal N, Broaddus RR, Urbauer DL, Balakrishnan N, Milbourne A, Schmeler KM, et al. Treatment of low-risk endometrial cancer and complex atypical hyperplasia with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Obstet Gynecol*. 2018;
- 148.** Wang YQ, Zhou R, Xu LJ, Xia M, Lu Q, Liu GL, et al. [Analysis of prognosis and pregnancy outcomes of fertility-preserving treatment for patients with stage Ia, grade 2 endometrial cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020;
- 149.** Hwang JY, Kim DH, Bae HS, Kim M La, Jung YW, Yun BS, et al. Combined oral medroxyprogesterone/levonorgestrel-intrauterine system treatment for women with grade 2 stage IA endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;
- 150.** Maggiore ULR, Martinelli F, Dondi G, Bogani G, Chiappa V, Evangelista MT, et al. Efficacy and fertility outcomes of levonorgestrel-releasing intra-uterine system treatment for patients with atypical complex hyperplasia or endometrial cancer: A retrospective study. *J Gynecol Oncol*. 2019;
- 151.** Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;
- 152.** Helpman L, Kupets R, Covens A, Saad RS, Khalifa MA, Ismiil N, et al. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014;
- 153.** Gonthier C, Trefoux-Bourdet A, Koskas M. Impact of Conservative Managements in Young Women With Grade 2 or 3 Endometrial Adenocarcinoma Confined to the Endometrium. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;
- 154.** Park JY, Lee JJ, Choi HJ, Song IH, Sung CO, Kim HO, et al. The Value of Preoperative Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Node-Negative Endometrial Cancer on Magnetic Resonance Imaging. *Ann Surg Oncol*. 2017;
- 155.** Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, Reed N, Mangler M, Kesic V, et al. European society of gynecological oncology task force for fertility preservation: Clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2015.
- 156.** Leitao MM, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 2009;
- 157.** Lago V, Martín B, Ballesteros E, Cárdenas-Rebollo JM, Minig L. Tumor Grade Correlation between Preoperative Biopsy and Final Surgical Specimen in Endometrial Cancer: The Use of Different Diagnostic Methods and Analysis of Associated Factors. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;
- 158.** Rivero de Torrejón B, Gorostidi Pulgar M, Cortaberria JR, Oyarzabal A, Arrue M. Evaluación morfológica endometrial histeroscópica. *Progresos Obstet y Ginecol*. 2013;
- 159.** Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: Central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett*. 2001;
- 160.** Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Müller-Holzner E, et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol*. 1999;
- 161.** Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol*. 2007;
- 162.** Eriksson LSE, Lindqvist PG, Flöter Rådestad A, Dueholm M, Fischerova D, Franchi D, et al. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: Interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;
- 163.** A. A, G. R, P. R, S. S, M.G. V, S. G. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2014;
- 164.** Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, DE Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging

- of endometrial cancer: Transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;
- 165.** Alcázar JL, Galván R, Albela S, Martínez S, Pahisa J, Jurado M, et al. Assessing myometrial infiltration by endometrial cancer: Uterine virtual navigation with three-dimensional US. *Radiology.* 2009;
- 166.** Karlsson B, Norström A, Granberg S, Wikland M. The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;
- 167.** Leone FPG, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: A consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2010.
- 168.** Epstein E, Fischerova D, Valentin L, Testa AC, Franchi D, Sladkevicius P, et al. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;
- 169.** Rodríguez-Trujillo A, Martínez-Serrano MJ, Martínez-Román S, Martí C, Buñesch L, Nicolau C, et al. Preoperative Assessment of Myometrial Invasion in Endometrial Cancer by 3D Ultrasound and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging: A Comparative Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;
- 170.** Kim HJ, Cho A, Yun M, Kim YT, Kang WJ. Comparison of FDG PET/CT and MRI in lymph node staging of endometrial cancer. *Ann Nucl Med.* 2016;
- 171.** Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecologic Oncology.* 2017.
- 172.** Morice P, Fourchotte V, Sideris L, Gariel C, Duvillard P, Castaigne D. A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment. *Gynecol Oncol.* 2005;
- 173.** Corrado G, Ercoli A, Ferrandina G, Scambia G, Morice P. Re: A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment by P. Morice et al. [3] (multiple letters). *Gynecologic Oncology.* 2005.
- 174.** Kim M-L, Seong SJ. Clinical applications of levonorgestrel-releasing intrauterine system to gynecologic diseases. *Obstet Gynecol Sci.* 2013;
- 175.** Bokhman J V., Chepick OF, Volkova AT, Vishnevsky AS. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? *Gynecol Oncol.* 1985;
- 176.** Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2003;
- 177.** Kawahara T, Okamoto N, Takae S, Kashiwagi M, Nakajima M, Uekawa A, et al. Aromatase inhibitor use during ovarian stimulation suppresses growth of uterine endometrial cancer in xenograft mouse model. *Hum Reprod.* 2018;
- 178.** Zhang Z, Huang H, Feng F, Wang J, Cheng N. A pilot study of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with aromatase inhibitor as fertility-sparing treatment in obese patients with endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2019;
- 179.** Zhou H, Cao D, Yang J, Shen K, Lang J. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a levonorgestrel-releasing intrauterine system or letrozole for fertility-preserving treatment of endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia in young women. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;
- 180.** Shan W, Wang C, Zhang Z, Gu C, Ning C, Luo X, et al. Conservative therapy with metformin plus megestrol acetate for endometrial atypical hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2014;
- 181.** Ørbo A, Vereide AB, Arnes M, Pettersen I, Straume B. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: A national multicentre randomised trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2014;
- 182.** Corzo C, Barrientos Santillan N, Westin SN, Ramirez PT. Updates on Conservative Management of Endometrial Cancer. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2018.
- 183.** Mazzone I, Corrado G, Morricone D, Scambia G. Reproductive preservation for treatment of stage IA endometrial cancer in a young woman: Hysteroscopic resection. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;
- 184.** Mazzone I, Corrado G, Masciullo V, Morricone D, Ferrandina G, Scambia G. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2010;
- 185.** De Marzi P, Bergamini A, Luchini S, Petrone M, Taccagni GL, Mangili G, et al. Hysteroscopic resection in fertility-sparing surgery for atypical hyperplasia and endometrial cancer: Safety and efficacy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;
- 186.** Wang Q, Guo Q, Gao S, Xie F, Du M, Dong J, et al. Fertility-conservation combined therapy with hysteroscopic resection and oral progesterone for local early stage endometrial carcinoma in young women. *Int J Clin Exp Med.* 2015;
- 187.** Falcone F, Laurelli G, Losito S, Di Napoli M, Granata V, Greggi S. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;
- 188.** Giampaolino P, Di Spiezio Sardo A, Mollo A, Raffone A, Travaglino A, Boccellino A, et al. Hysteroscopic Endometrial Focal Resection followed by Levonorgestrel Intrauterine Device Insertion as a Fertility-Sparing Treatment of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer: A Retrospective Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;

- 189.** Shan BE, Ren YL, Sun JM, Tu XY, Jiang ZX, Ju XZ, et al. A prospective study of fertility-sparing treatment with megestrol acetate following hysteroscopic curettage for well-differentiated endometrioid carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;
- 190.** Ferrannini E. The Target of Metformin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2014;
- 191.** Pierotti MA, Berrino F, Gariboldi M, Melani C, Mogavero A, Negri T, et al. Targeting metabolism for cancer treatment and prevention: Metformin, an old drug with multi-faceted effects. *Oncogene.* 2013.
- 192.** Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Br Med J.* 2005;
- 193.** Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabudhe V V., Ford LG. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia.* 2017.
- 194.** Perez-Lopez FR, Pasupuleti V, Gianuzzi X, Palma-Ardiles G, Hernandez-Fernandez W, Hernandez A V. Systematic review and meta-analysis of the effect of metformin treatment on overall mortality rates in women with endometrial cancer and type 2 diabetes mellitus. *Maturitas.* 2017.
- 195.** JE N. Metformin Treatment for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med.* 2008;
- 196.** Mitsuhashi A, Habu Y, Kobayashi T, Kawarai Y, Ishikawa H, Usui H, et al. Long-term outcomes of progestin plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients. *J Gynecol Oncol.* 2019;
- 197.** Hopper C. Photodynamic therapy: A clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncology.* 2000.
- 198.** Hillemanns P, Wang X, Staehle S, Michels W, Dannecker C. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO2 laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol.* 2006;
- 199.** Mayor PC, Lele S. Photodynamic therapy in gynecologic malignancies: A review of the Roswell park cancer institute experience. *Cancers.* 2016.
- 200.** Choi MC, Jung SG, Park H, Cho YH, Lee C, Kim SJ. Fertility preservation via photodynamic therapy in young patients with early-stage uterine endometrial cancer: A long-term follow-up study. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;
- 201.** Wei J, Zhang W, Feng L, Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A metaanalysis and systematic review. *Medicine (United States).* 2017.
- 202.** Fan Z, Li H, Hu R, Liu Y, Liu X, Gu L. Fertility-preserving treatment in young women with grade 1 presumed stage ia endometrial adenocarcinoma: A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;
- 203.** Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Daraï E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014;
- 204.** Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer.* 2013;
- 205.** Hubbs JL, Saig RM, Abaid LN, Bae-Jump VL, Gehrig PA. Systemic and local hormone therapy for endometrial hyperplasia and early adenocarcinoma. *Obstet Gynecol.* 2013;
- 206.** Minig L, Franchi D, Boveri S, Casadio C, Bocciolone L, Sideri M. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol.* 2011;
- 207.** Kim MK, Seong SJ, Kim YS, Song T, Kim M La, Yoon BS, et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;
- 208.** Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and Reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 Adenocarcinoma: A systematic review. *Gynecologic Oncology.* 2012.
- 209.** Cade T, Quinn M, Rome R, Neesham D. Progestogen treatment options for early endometrial cancer. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2010;
- 210.** Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, Losito S, Del Giudice M, Greggi S. Conservative treatment of early endometrial cancer: Preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2011;
- 211.** Marton I, Vranes HS, Sparac V, Maricic I, Kuna K, Kopjar M. Two cases of successful pregnancies after hysteroscopic removal of endometrioid adenocarcinoma grade I, stage IA, in young women with lynch syndrome. *J Turkish Ger Gynecol Assoc.* 2014;
- 212.** Alonso S, Castellanos T, Lapuente F, Chiva L. Hysteroscopic surgery for conservative management in endometrial cancer: A review of the literature. *Ecancermedicalscience.* 2015;
- 213.** Tate Thigpen J, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A dose-response study by the gynecologic oncology group. *J Clin Oncol.* 1999;
- 214.** Eftekhari Z, Izadi-Mood N, Yarandi F, Shojaei H, Rezaei Z, Mohagheghi S. Efficacy of megestrol acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: Our experiences with 21 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;

- 215.** Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol.* 1997;
- 216.** Park J, Nam J. Progestins in the Fertility-Sparing Treatment and Retreatment of Patients With Primary and Recurrent Endometrial Cancer. *Oncologist.* 2015;
- 217.** Kim MK, Seong SJ, Song T, Kim M La, Yoon BS, Jun HS, et al. Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;
- 218.** Park JY, Seong SJ, Kim TJ, Kim JW, Kim SM, Bae DS, et al. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology.* 2013.
- 219.** Inoue O, Hamatani T, Susumu N, Yamagami W, Ogawa S, Takemoto T, et al. Factors affecting pregnancy outcomes in young women treated with fertility-preserving therapy for well-differentiated endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;
- 220.** Chae SH, Shim SH, Lee SJ, Lee JY, Kim SN, Kang SB. Pregnancy and oncologic outcomes after fertility-sparing management for early stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;
- 221.** Gilabert-Estellés J, Ramón LA, Braza-Boils A, Gilabert J, Chirivella M, España F, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4 G/5 G polymorphism and endometrial cancer. Influence of PAI-1 polymorphism on tissue PAI-1 antigen and mRNA expression and tumor severity. *Thromb Res.* 2012;
- 222.** Yıldırım ME, Karakuş S, Kurtulgan HK, Kılıçgün H, Erşan S, Bakır S. The Association of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (PAI-1) Level and PAI-1 4G/5G Gene Polymorphism with the Formation and the Grade of Endometrial Cancer. *Biochem Genet.* 2017;
- 223.** Rackow BW, Arici A. Endometrial cancer and fertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2006.
- 224.** Gressel GM, Parkash V, Pal L. Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2015.
- 225.** Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD, Requena A, Garcia-Velasco JA. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers. *Hum Reprod Update.* 2016;
- 226.** Ledda S, Leoni G, Bogliolo L, Naitana S. Oocyte cryopreservation and ovarian tissue banking. *Theriogenology.* 2001;
- 227.** Knopman JM, Noyes N, Talebian S, Krey LC, Grifo JA, Licciardi F. Women with cancer undergoing ART for fertility preservation: a cohort study of their response to exogenous gonadotropins. *Fertil Steril.* 2009;
- 228.** Harrison RF, He W, Fu S, Zhao H, Sun CC, Suidan RS, et al. National patterns of care and fertility outcomes for reproductive-aged women with endometrial cancer or atypical hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;
- 229.** Kim MJ, Choe SA, Kim MK, Yun BS, Seong SJ, Kim YS. Outcomes of in vitro fertilization cycles following fertility-sparing treatment in stage IA endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;
- 230.** Chao AS, Chao A, Wang CJ, Lai CH, Wang HS. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: Case series and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011;
- 231.** Benschushan A, Paltiel O, Brzezinski A, Tanos V, Barchana M, Shoshani O, et al. Ovulation induction and risk of endometrial cancer: A pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;
- 232.** Sovino H, Sir-Petermann T, Devoto L. Clomiphene citrate and ovulation induction. *Reproductive biomedicine online.* 2002.
- 233.** Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol.* 2005;
- 234.** Dos Santos Silva I, Wark PA, McCormack VA, Mayer D, Overton C, Little V, et al. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: A long-term follow-up of a British cohort. *Br J Cancer.* 2009;
- 235.** Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2010;
- 236.** Lowe MP, Cooper BC, Sood AK, Davis WA, Syrop CH, Sorosky JI. Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia. *Gynecol Oncol.* 2003;
- 237.** Matthews ML, Hurst BS, Marshburn PB, Usadi RS, Papadakis MA, Sarantou T. Cancer, Fertility Preservation, and Future Pregnancy: A Comprehensive Review. *Obstet Gynecol Int.* 2012;
- 238.** Fujimoto A, Ichinose M, Harada M, Hirata T, Osuga Y, Fujii T. The outcome of infertility treatment in patients undergoing assisted reproductive technology after conservative therapy for endometrial cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2014;
- 239.** Benschushan A. Endometrial adenocarcinoma in young patients: Evaluation and fertility-preserving treatment. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2004.
- 240.** Liou WS, Yap OWS, Chan JK, Westphal LM. Innovations in fertility preservation for patients with gynecologic cancers. *Fertility and Sterility.* 2005.
- 241.** Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;

- 242.** Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: A literature review. *Gynecol Oncol.* 2004;
- 243.** Perri T, Korach J, Gotlieb WH, Beiner M, Meirrow D, Friedman E, et al. Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients: More than 1 pregnancy can be achieved. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;
- 244.** Park JY, Lee SH, Seong SJ, Kim DY, Kim TJ, Kim JW, et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol.* 2013;
- 245.** Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L, Carballo N, García JF, Rojo A, et al. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;
- 246.** Erkanli S, Ayhan A. Fertility-sparing therapy in young women with endometrial cancer: 2010 update. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;
- 247.** Song T, Seong SJ, Bae DS, Suh DH, Kim DY, Lee KH, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary in young women: A Korean Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2013;
- 248.** Signorelli M, Caspani G, Bonazzi C, Chiappa V, Perego P, Mangioni C. Fertility-sparing treatment in young women with endometrial cancer or atypical complex hyperplasia: A prospective single-institution experience of 21 cases. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2009;
- 249.** Wang CJ, Chao A, Yang LY, Hsueh S, Huang YT, Chou HH, et al. Fertility-preserving treatment in young women with endometrial adenocarcinoma: A long-term cohort study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;
- 250.** Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA, Rocca WA. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause International.* 2008.
- 251.** Parker WH, Jacoby V, Shoupe D, Rocca W. Effect of bilateral oophorectomy on women's long-term health. *Women's Health.* 2009.
- 252.** Howard B V., Kuller L, Langer R, Manson JAE, Allen C, Assaf A, et al. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: The Women's Health Initiative Observational Study. *Circulation.* 2005;
- 253.** Lee TS, Lee JY, Kim JW, Oh S, Seong SJ, Lee JM, et al. Outcomes of ovarian preservation in a cohort of premenopausal women with early-stage endometrial cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2013;
- 254.** Wright JD, Buck AM, Shah M, Burke WM, Schiff PB, Herzog TJ. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2009;
- 255.** Creasman WT. Estrogen replacement therapy: Is previously treated cancer a contraindication? *Obstet Gynecol.* 1991;
- 256.** Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990;
- 257.** Koskas M, Azria E, Walker F, Luton D, Madelenat P, Yazbeck C. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma of the endometrium to preserve fertility. *Anticancer Res.* 2012;
- 258.** Cade TJ, Quinn MA, Rome RM, Neesham D. Long-term outcomes after progestogen treatment for early endometrial cancer. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2013;
- 259.** Mitsuhashi A, Sato Y, Kiyokawa T, Koshizaka M, Hanaoka H, Shozu M. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Ann Oncol.* 2016;
- 260.** Instituto Nacional de Estadística de España. Indicadores de Fecundidad. Edad Media a la Maternidad por orden del nacimiento según nacionalidad (española/extranjera) de la madre [Internet]. España; 2020. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1579&L=0>
- 261.** Ishihara BP, Farah D, Fonseca MCM, Nazario A. The risk of developing breast, ovarian, and endometrial cancer in obese women submitted to bariatric surgery: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2020;
- 262.** Stevens JW, Khunti K, Harvey R, Johnson M, Preston L, Woods HB, et al. Preventing the progression to Type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: A systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2015.
- 263.** Petersen JL, McGuire DK. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose - A review of diagnosis, clinical implications and management. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2005.
- 264.** Khunti K, Gillies CL, Taub NA, Mostafa SA, Hiles SL, Abrams KR, et al. A comparison of cost per case detected of screening strategies for Type 2 diabetes and impaired glucose regulation: Modelling study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;
- 265.** Guillon S, Popescu N, Phelippeau J, Koskas M. A systematic review and metaanalysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2019.
- 266.** Kalogiannidis I, Agorastos T. Conservative management of young patients with endometrial highly-differentiated adenocarcinoma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2011.
- 267.** Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Oral and intrauterine progestogens for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018.

- 268.** Pronin SM, Novikova OV, Andreeva JY, Novikova EG. Fertility-sparing treatment of early endometrial cancer and complex atypical hyperplasia in young women of childbearing potential. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;
- 269.** Greenwald ZR, Huang LN, Wissing MD, Franco EL, Gotlieb WH. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer? *Cancer*. 2017;
- 270.** (SEF) SE de F. Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida. Madrid; 2011.
- 271.** Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. En: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002.
- 272.** Pashov AI, Tskhay VB, Ionouchene S V. The combined GnRH-agonist and intrauterine levonorgestrel-releasing system treatment of complicated atypical hyperplasia and endometrial cancer: A pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2012;
- 273.** Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol*. 2007;
- 274.** Arendas K, Aldossary M, Cipolla A, Leader A, Leyland NA. Hysteroscopic resection in the management of early-stage endometrial cancer: Report of 2 cases and review of the literature. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2015.
- 275.** Brown AJ, Westin SN, Broaddus RR, Schmeler K. Progestin intrauterine device in an adolescent with grade 2 endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2012;
- 276.** Han AR, Kwon YS, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Pregnancy outcomes using assisted reproductive technology after fertility-preserving therapy in patients with endometrial adenocarcinoma or atypical complex hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;
- 277.** Imai M, Jobo T, Sato R, Kawaguchi M, Kuramoto H. Medroxyprogesterone acetate therapy for patients with adenocarcinoma of the endometrium who wish to preserve the uterus-usefulness and limitations. En: *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2001.
- 278.** Kim SM, Shin SJ, Bae JG, Kwon KY, Rhee JH. Endometrial adenocarcinoma in a 13-year-old girl. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;
- 279.** Koskas M, Yazbeck C, Walker F, Clouqueur E, Agostini A, Ruat S, et al. Fertility-sparing management of grade 2 and 3 endometrial adenocarcinomas. *Anticancer Res*. 2011;
- 280.** Le Digabel JF, Gariel C, Catala L, Dhainaut C, Madelenat P, Descamps P. Young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma stage I: Will conservative treatment allow pregnancy? Results of a French multicentric survey. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006;
- 281.** Rossetti D, Bogani G, Carnelli M, Vitale SG, Grosso G, Frigerio L. Efficacy of IVF following conservative management of endometrial cancer. *Gynecol Endocrinol*. 2014;

ANEXOS

Anexo 1

Revisión de la literatura de metaanálisis y revisiones sistemáticas acerca del tratamiento preservador de la fertilidad en CE.

Anexo 2

Revisión de la literatura de los principales estudios con manejo conservador con DIU-LNG.

Anexo 3

Revisión de la literatura de los principales estudios con manejo conservador con HSC.

Anexo 4

Revisión de la literatura de los principales estudios con manejo conservador en pacientes con tumores moderadamente diferenciados (G2).

Anexo 5

Características demográficas, clínico-patológicas y tratamiento conservador de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO

Anexo 6

Pronóstico oncológico de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO.

Anexo 7

Pronóstico reproductivo de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO.

Anexo 8

Aprobación del comité de ética de la institución (CEIm).

ANEXO 1

Revisión de la literatura de metaanálisis y revisiones sistemáticas acerca del tratamiento preservador de la fertilidad en CE.

Autor, año (ref)	Diseño estudio	Nº casos (CE/EIN)	Tto	RC (%)	Tm hasta RC (m[R])	PERS (%)	PE (%)	Recaída (%)	Tm hasta recaída (m[R])	Gest (%)	Nacidos vivos (%)	Media seguim (m[R])
Ramírez y col. 2004 (242)	RL	81	28 MA 36 MPA 17 otros PO	76,5 (62/81)	12 (4-60)	23,5 (19/81)		24,2 (15/62)	19 (6-44)	32,3 (20/62)	25,8 (16/62)	36 (0-360)
Erkanli y col. 2010 (246)	RL	231	AM, AMP, DIU-LNG, HSC, otros PO	75,3 (174/231) 50,6 (no recurren) AMP: 78 AM: 75	-	24,7 (57/231) PERS, PE o recurrencia		32,7 (57/154) AMP: 32,7 AM: 19,2	25 (3-357)	35,7 (78/218) 17,9 TRA	-	50 (3-358)
Kalogiannidis y col. 2011 (266)	RL	320 HEA 181 CE	AM, AMP, DIU-LNG, IA, otros PO	Gl: 73 HEA: 77-100 CE (AM/AMP): 42-100	4 (1-15)	-	-	Gl: 36 (0-67)	22 (6-81)	40 (54/133)	-	-
Gallos y col. 2012 (151)	RS y Meta	559 (408/151)	AM, AMP, DIU-LNG, GnRH, HSC, otros PO	CE: 76,2 (301/408) HEA: 85,6 (127/151)	-	CE: 26,2 HEA: 15,9 3,6% neo ovario		CE: 40,6 (89/267) HEA: 26 (27/126)	-	-	CE: 28 (75/325) HEA: 26,3 (31/126)	11-76,5 (mediana)
Gunderson y col. 2012 (208)	RS	391 (280/111)	AM, AMP, DIU-LNG, otros PO	Gl: 77,7 CE: 74,6 HEA: 85,6	6 (1-18)	Gl: 22,2 CE: 25,4 HEA: 14,4	-	Global: 24,6 CE: 35,4 HEA: 23,2	24 (4-72)	Gl: 36,2 CE: 34,8 HEA: 41	117 RN vivos de 114 gestaciones	39 (2-138)
Koskas y col. 2014 (203)	RS y Meta	370	AM, AMP, DIU-LNG, GnRH, otros PO	30,4 (3m) 72,4 (6m) 78% (12m) 81,4% (24m)	-	12,9	14,8	Gl: 32,1 3,6 (4m) 9,6 (6m) 17,2 (12m) 29,2 (24m)	-	Gl: 31,6 54,1 TRA 26,1 esp 19,8 NA	-	48,9

AM: acetato de megestrol; AMP: acetato de medroxiprogesterona; CE: cáncer de endometrio; EIN: Endometrial intraepithelial neoplasia; Gl: global; GnRH: análogos de la hormona liberadora de gonadotropina; HEA: hiperplasia endometrial con atipia; HESA: hiperplasia endometrial sin atipia; m: meses; Meta: metaanálisis; P: progestágeno; PE: progresión de enfermedad; PO: progestágenos orales; R: rango; RP: respuesta parcial; [R]: rango; REE: resección endometrial extensa; Ref: referencia; RS: revisión sistemática; RC: respuesta completa; SC: serie de casos; Seguim: seguimiento.

ANEXO 1

Revisión de la literatura de metaanálisis y revisiones sistemáticas acerca del tratamiento preservador de la fertilidad en CE (II).

Autor, año (ref)	Diseño estudio	Nº casos (CE/EIN)	Tto	RC (%)	Tm hasta RC (m[R])	PERS o RP (%)	PE (%)	Recaída (%)	Tm hasta recaída (m[R])	Gest (%)	Nacidos vivos (%)	Media seguim (m[R])
Weir y col. 2017 (201)	RS y Meta	1038	AM, AMP, DIU-LNG, GnRH, otros PO	Gl: 71 MPA: 71 DIU-LNG: 76 DIU+PO: 87	-	Gl: 17 MPA: 21 DIU+PO: NA	-	GL: 20 MPA: 33 DIU-LNG: 9 DIU+PO: NA	-	Gl: 34 MPA: 34 DIU: 18 DIU+PO: 40	Gl: 20 MPA: 21 DIU: 14 DIU+PO: 35	-
Yuk y col. 2017 (105)	Meta	377 (0/377 HEA e HESA)	DIU-LNG vs AMP	DIU: 83,3-100% AMP: 61,5-96,7% (RC: DIU-LNG > AMP pac no obesas)	-	-	-	-	-	-	-	4 (3-6)
Fan y col. 2018 (202)	Meta	619	AM, AMP, DIU-LNG, GnRH, HSC, otros PO	PO: 76,3 HSC+P: 95,3 DIU: 72,9	PO: 5,4 (1-17) HSC+P: 6 (3-79)	-	-	PO: 30,7 HSC+P: 14,1 DIU: 11	PO: 20 (4-154) HSC+P: NA (10-24)	PO: 52,1 HSC+P: 47,8 DIU: 56	-	PO: 3-128
Luo y col. 2018 (267)	RS Cochrane	19 (0/19)	AMP, DIU-LNG	DIU: 100 MPA: 7	-	-	-	-	-	-	-	-
Guillon y col. 2019 (265)	RS y meta	1604	AM, AMP, DIU-LNG, GnRH, HSC, otros PO	Gl: 75 (R: 42-100)	-	-	-	-	-	-	-	(3-98)

AM: acetato de megestrol; AMP: acetato de medroxiprogesterona; CE: cáncer de endometrio; EIN: Endometrial intraepithelial neoplasia; Gl: global; GnRH: análogos de la hormona liberadora de gonadotropina; HEA: hiperplasia endometrial con atipia; HESA: hiperplasia endometrial sin atipia; m: meses; Meta: metaanálisis; P: progestágeno; PE: progresión de enfermedad; PO: progestágenos orales; R: rango; RP: respuesta parcial; [R]: rango; REE: resección endometrial extensa; Ref: referencia; RS: revisión sistemática; RC: respuesta.

ANEXO 2

Revisión de la literatura de los principales estudios con manejo conservador con DIU-LNG.

Autor, año (ref)	Diseño estudio	Nº casos (CE/EIN)	Tto	RC (%)	Tm hasta RC (m[R])	PERS o RP (%)	PE (%)	Recaída (%)	Tm hasta recaída (m[R])	Gest (%)	Nacidos vivos (%)	Media seguim (m[R])
Cade y col. 2010 (209)	R	16 (16/0)	4 AMP 5 DIU-LNG 7 DIU-LNG+AMP	62,5 (10/16)	5,5	37,5 (6/16)	0	0	NA	-	18,8 (3/16)	27 (3-134)
Falcone y col. 2017 (187)	P	28 (28/0)	22 HSC+DIULNG 6 HSC+PO	Gl: 92,8 (26/28) 89,3 a 6m (25/28)	3 (3-9)	7,1 (2/28)	3,6 (1/28)	7,7 (2/26)	24,5 (8-41)	93,3 (14/15)	86,7 (13/15)	92 (6-172)
Gallos y col. 2012 (151)	R	250 (21 HEA/229 HCSA)	DIU-LNG	Global: 94,8 (237/250) HCSA: 96,5 (221/229) HEA: 76,2 (16/21)	72,8% (12m) 85,2% (18m) 88,4% (24m)	2,8 (7/250)	2,4 (6/250)	-	-	-	-	66,9
Giampaolino y col. 2019 (188)	R	69 (14/55)	HSC + DIU-LNG	Gl: 90 (62/69) CE: 78,6 (11/14) HEA: 92,7 (51/55)	CE: 84,6% 6m HEA: 92,7% 6m	CE: 14,3 (2/14) HEA: 7,3 (4/55)	CE: 7,1 (1/14) HEA: 0	Global: 6,5 (4/62) CE: 18,2 (2/11) HEA: 3,9 (2/51)	-	40 (10/25)	40 (10/25)	CE: 32 (6-180) HEA: 29,3 (1,5-108)
Hubbs y col. 2013 (205)	R	58 (23/35)	DIU-LNG	CE: 43,5 (10/23) EIN: 88,6 (31/35)	CE: 4 (1,4-9,9) EIN: 7 (3-46)	CE: 57 (13/23) EIN: 11 (4/35)		CE: 70 (7/10) EIN: 25,8 (8/31)	CE: 6 (5,4-9,9) EIN: 30 (9-69)	2/3 (66,7)	-	-
Kim y col. 2013 (207)	P	16 (16/0)	DIU-LNG + AMP	87,5 (14/16)	9,8 (3-35)	14,3 (2/14)	0	14,3 (2/14)	6,5 (6-7)	33,3 (3/9)	22,2 (2/9)	31,1 (16/50)

CE: cáncer de endometrio; EIN: Endometrial intraepithelial neoplasia; Gest: gestaciones; Gl: global; GnRH: análogos de la hormona liberadora de gonadotropina; HCSA: hiperplasia compleja sin atipia; HEA: hiperplasia endometrial con atipia; m: meses; P: prospectivo; PE: progresión de enfermedad; PO: progestágeno oral; R: retrospectivo; [R]: rango; Ref: referencia; RC: respuesta completa; Tm: tiempo medio; Tto: tratamiento; Seguim: seguimiento.

ANEXO 2

Revisión de la literatura de los principales estudios con manejo conservador con DIU-LNG (II).

Autor, año (ref)	Diseño estudio	Nº casos (CE/EIN)	Tto	RC (%)	Tm hasta RC (m[R])	PERS o RP (%)	PE (%)	Recaída (%)	Tm hasta recaída (m[R])	Gest (%)	Nacidos vivos (%)	Media seguim (m[R])
Laurelli y col. 2011 (210)	P	8 (8/0)	HSC+DIU	Global: 100 (8/8)	-	0	0	12,5 (1/8)	5	0 (0/1)	0	40 (13-79)
Maggiore y col. 2019 (150)	R	48 (20/28)	DIU-LNG	Gl: 85,4 (41/48) HEA: 89,3 (25/28) CE: 28 (16/20)	7.6±4.0	GL: 8,3 (4/48) HEA: 7,1 (2/28) CE: 10 (2/20)	Gl: 8,3 (4/48) HEA: 3,6 (1/28) CE: 15 (3/20)	Gl: 41,5 (17/41) HEA: 36 (9/25) CE: 50 (8/16)	28.6±20.1	73,7 (14/19)	63,2 (12/19)	82,6
Minig y col. 2011 (206)	P	34 (14/20)	GnRH+DIU	CE: 57,1 (8/14) HEA: 95 (19/20)	6,2	CE: 14,3 (2/14) HEA: 0	CE: 28,6 (4/14) HEA: 5 (1/20)	CE: 14,3 (2/14) HEA: 20 (4/29)	36 (16-62)	33,3 (9/27)	33,3 (9/27)	29 (4-102)
Montz y col. 2002 (271)	P	12 (12/0)	DIU-LNG	Gl: 83,3 (10/12) 63,6 (7/11) a 6m 77,8 (7/9) a 9m 75 (6/8) a 12m	6	12,5 (1/8)	12,5 (1/8)	12,5 (1/8)	12	-	-	-
Pal y col. 2018 (147)	R	46(*) (23/23)	DIU-LNG	Gl: 76 (35/46) HEA: 78,3 (18/23) CE: 73,9 (17/23)	6 meses: HEA: 80 CE: 70,6	17,4 (8/46)	6,5 (3/46)	-	-	33 (5/15)	1	50 (3,7-144)
Pashov y col. 2012 (272)	P	24 (11/13)	GnRH+DIU	100 (24/24)	-	0	0	0	-	12,5 (3/24)	3	HEA: 48.37 CE: 44.39

(*): sólo en 15 mujeres la razón para pautar tratamiento médico fue la preservación de la fertilidad.

CE: cáncer de endometrio; EIN: Endometrial intraepithelial neoplasia; Gest: gestaciones; GnRH: análogos de la hormona liberadora de gonadotropina; HCSA: hiperplasia compleja sin atipia; HEA: hiperplasia endometrial con atipia; m: meses; P: prospectivo; PE: progresión de enfermedad; PO: progestágeno oral; PERS: persistencia de enfermedad; premen: premenopáusicas; R: retrospectivo; [R]: rango; Ref: referencia; RC: respuesta completa; Tm: tiempo medio; Tto: tratamiento; Seguim: seguimiento.

ANEXO 2

Revisión de la literatura de los principales estudios con manejo conservador con DIU-LNG (III).

Autor, año (ref)	Diseño estudio	Nº casos (CE/EIN)	Tto	RC (%)	Tm hasta RC (m[R])	PERS (%)	PE (%)	Recaída (%)	Tm hasta recaída (m[R])	Gest (%)	Nacidos vivos (%)	Media seguim (m[R])
Perri y col. 2011 (243)	R	27 (27/0)	16 PO 11 DIU-LNG +PO	88,9 (24/27) 70,8 a 6m	5 (1-17)	7,4 (2/27)	3,7 (1/27)	37,5 (9/24) 62,5 (15/24)	39,9 (1,8-356)	54,2 (13/24)	45,8 (11/24)	57,4 (8-412)
Pronin y col. 2015 (268)	P	70 (32/38)	CE: GnRH+ DIU-LNG HEA: DIU-LNG	Gl: 82,9 (58/70) CE: 71,9 (23/32) HEA: 92,1 (35/38)(*)	86,9% CE 91,4% HEA a 6m Resto a 9- 12m	22 (7/32) 5 (2/38)	0	Global: 4,2 (3/70) CE: 6,3 (2/32) HEA: 2,6 (1/38)	Entre 6-12m tras RC	15,1 (8/53)	11,3 (6/53)	17 (1-45)
Wheeler y col. 2007 (273)	P	7(**) (5/2)	DIU-LNG	CE: 40 (2/5) HEA: 100 (2/2)	-	CE: 60 HEA: 0	CE: 0 HEA: 0	CE: 4,7 (1/21) HEA: 9,1 (1/11)	CE: 19 HEA: 14	-	-	10/11
Mittermeier y col. 2020 (106)	RS Cochrane	3174 (HESA/HEA)	1657 DIU-LNG 1327 no DIU 190 no tto	DIU vs no DIU: 85-92 DIU vs no tto: 89-99	-	-	-	-	-	-	-	-

(*): RC mantenida sin recurrencias;

(**): el estudio tiene una n de 44 mujeres, pero sólo 7 son premenopáusicas tratadas con DIU-LNG.

CE: cáncer de endometrio; EIN: Endometrial intraepithelial neoplasia; Gest: gestaciones; GnRH: análogos de la hormona liberadora de gonadotropina; HESA: hiperplasia endometrial sin atipia; HCSA: hiperplasia compleja sin atipia; HEA: hiperplasia endometrial con atipia; m: meses; P: prospectivo; PE: progresión de enfermedad; PO: progestágeno oral; PERS: persistencia de enfermedad; premen: premenopáusica; R: retrospectivo; [R]: rango; Ref: referencia; RC: respuesta completa; Tm: tiempo medio; Tto: tratamiento; Seguim: seguimiento.

ANEXO 3

Revisión de la literatura de los principales estudios con manejo conservador con HSC (I).

Autor, año (ref)	Diseño estudio	Nº casos (CE/EIN)	Técnica HSC	Tto	RC (%)	Tm hasta RC (m[Rang])	PE (%)	Recaída (%)	Tm hasta recaída (m[Rang])	Gest (%)	Nacidos vivos (%)	Media seguim (m[Rang])
Arendas y col. 2015 (274)	R	2 (2/0)	Dos pasos	HSC + AMP	100 (2/2)	-	-	50 (1/2)	-	50 (1/2)	50 (1/2)	48
De Marzi y col. 2015 (185)	R	23 (3/20)	Tres pasos	21 HSC+AM (160mgd/d) 3 DIU-LNG	100 (23/23)	52,2% a 3m 39,1% a 6m 100% a 9m CE: 4m HEA: 3m	0	Gl: 4,3 (1/23) CE: 33,3 (1/3)	CE: 6 m	40 (6/15)	26,7 (4/15)	25 (8-37)
Falcone y col. 2017 (187)	P	28 (28/0)	Tres pasos	22 HSC + DIU-LNG 6 HSC+PO	Gl: 92,8 (26/28) 89,3 a 6m	3 (3-9)	3,6 (1/28)	7,7 (2/26)	24,5 (8-41)	93,3 (14/15)	86,7 (13/15)	92 (6-172)
Giampaolino y col. 2019 (188)	R	69 (14/55)	Tres pasos	HSC + DIU-LNG	Gl: 90 (62/69) CE: 78,6 (11/14) HEA: 92,7 (51/55)	CE: 84,6 a 6m HEA: 92,7 a 6m	CE: 7,1 (1/14)	Gl: 6,5 (4/62) CE: 18,2 (2/11) HEA: 3,9 (2/51)	-	40 (10/25)	40 (10/25)	-
Laurelli y col. 2011 (210)	P	14 (14/0)	Dos pasos	8 HSC + DIU-LNG 6 HSC+PO	Global: 100 (14/14)	-	0	7 (1/14)	5	33,3 (1/3)	33,3 (1/3)	40 (13-79)

AM: acetato de megestrol; AMP: a cetato de medroxioprogesterona; CE: cáncer de endometrio; EIN: Endometrial intraepithelial neoplasia; Gl: global; GnRH: análogos de la hormona liberadora de gonadotropina; HEA: hiperplasia endometrial con atipia; m: meses; P: prospectivo; PE: progresión de enfermedad; R: retrospectivo; [R]: rango; REE: resección endometrial extensa; Ref: referencia; RC: respuesta completa; Tm: tiempo medio; Tto: tratamiento.

ANEXO 3

Revisión de la literatura de los principales estudios con manejo conservador con HSC (II).

Autor, año (ref)	Diseño estudio	Nº casos (CE/EIN)	Técnica HSC	Tto	RC (%)	Tm hasta RC (m[Rang])	PE (%)	Recaída (%)	Tm hasta recaída (m[Rang])	Gest (%)	Nacidos vivos (%)	Media seguim (m[Rang])
Marton y col. 2014 (211)	R	2 (Lynch)	REE	HSC + AMP HSC + DIU-LNG	100 (2/2)	-	-	100 (2/2)	Tras gestación	100 (2/2)	100 (2/2)	-
Mazzon y col. 2010 (184)	P	6	Tres pasos	HSC + AM (160mg/día)	100 (6/6)	5,5 (3-9)	0	0	NA	66,7 (4/6)	66,7 (4/6)	50,5 (21-82)
Shan y col. 2013 (189)	P	26 (14/12)	REE	HSC + AM (160mg/día)	Gl: 80,8 (21/26) CE: 78,6 (11/14) HEA: 83,3 (10/12)	3m	3,8 (1/26)	Gl: 23,1 (6/26) CE: 27,3 (3/14) HEA: 30 (3/12)	13,2 (6-24)	25 (2/8)	12,5 (1/8)	32 (15-66)
Wang y col. 2015 (186)	P	6 (6/0)	Tres pasos	HSC + AM (160mg/día)	100 (6/6)	3m	0	0	NA	75 (3/4)	75 (3/4)	48,5

AM: acetato de megestrol; AMP: acetato de medroxiprogesterona; CE: cáncer de endometrio; EIN: Endometrial intraepithelial neoplasia; Gl: global; GnRH: análogos de la hormona liberadora de gonadotropina; HEA: hiperplasia endometrial con atipia; m: meses; P: prospectivo; PE: progresión de enfermedad; R: retrospectivo; [R]: rango; REE: resección endometrial extensa; Ref: referencia; RC: respuesta completa; Tm: tiempo medio; Tto: tratamiento.

ANEXO 4

Revisión de la literatura de los principales estudios con manejo conservador en pacientes con tumores moderadamente diferenciados (G2) (I).

Autor, año (ref)	Diseño estudio	Nº casos	Tto	Resultado oncológico	Tm hasta RC [R](m)	Recaída (%)	Tm hasta recaída (m[R])	Gest (n)	Nacidos vivos (n)	Media seguim [R](m)	Estado actual
Brown y col. 2012 (275)	R	1	DIU-LNG	RC	3	0	-	0	0	13	VLE
Falcone y col. 2017 (187)	P	1	HSC + DIU-LNG	PE	-	-	-	-	-	78	VLE
Falcone y col. 2020 (145)	P	23	HSC + AM/ DIU-LNG/ NET, AM o DIU-LNG	17 RC 1 Per 5 PE	3-13	7	4-142	3	3	9-148	22 VLE 1 VE
Gotlieb y col. 2003 (176)	R	2	AMP	RC	3-5	1	40	1	3	18-94	VLE
Han y col. 2009 (276)	R	2	AM	RC	3	0	-	2	0	42-52	VLE
Hwang y col. 2017 (149)	R	5	AMP + DIU-LNG	3 RC 2 RP	6-18	1	14	1	0	12-71	VLE
Imai y col. 2001 (277)	R	2	AMP	1 RC 1 PE	9	1	7	0	0	7-47	1 VLE 1 PS
Kaku y col. 2001 (159)	R	2	AMP	1 RC 1 PE	4	0	-	1	1	19-22	VLE

AM: acetato de megestrol; AMP: acetato de medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestrel; m: meses; NET: noretisterona; P: prospectivo; PE: progresión de enfermedad; PO: progestágenos orales; PS: pérdida de seguimiento; [R]: rango; Ref: referencia; RS: revisión sistemática; RC: respuesta completa; RP: Respuesta parcial; VE: viva con enfermedad; VLE: viva libre de enfermedad.

ANEXO 4

Revisión de la literatura de los principales estudios con manejo conservador en pacientes con tumores moderadamente diferenciados (G2) (II).

Autor, año (ref)	Diseño estudio	Nº casos	Tto	Resultado oncológico	Tm hasta RC [R](m)	Recaída (%)	Tm hasta recaída (rang)	Gest (n)	Nacidos vivos (n)	Media seguim [R](m)	Estado actual
Kim y col. 2016 (278)	R	1	AM	RC	8	0	-	0	0	8	VLE
Koskas y col. 2011 (279)	R	3	AM, NG o NET	RC	3-6	2	3-36	1	2	6-60	2 VLE 1 VE
Le Digabel y col. 2006 (280)	R	1	Legrado	RC	-	0	-	0	0	39	VLE
LR Maggiore y col. 2019 (150)	R	4	DIU-LNG	3 RC 1 PE	4	3	12-16	0	0	112-118	VLE
Pal y col. 2018 (147)	R	8	DIU-LNG	3 RC 2 PE 3 RP	3-9	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Park y col. 2013 (146)	R	14	AM o AMP	11 RC 3 PE	3-12	3	8-20	3	NR	7-136	VLE
Rossetti y col. 2014 (281)	R	2	AM	RC	6	2	13-18	2	2	14-52	VLE

AM: acetato de megestrol; AMP: acetato de medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestrel; m: meses; NET: noretisterona; NG: nomegestrol; P: prospectivo; PE: progresión de enfermedad; PO: progestágenos orales; PS: pérdida de seguimiento; [R]: rango; Ref: referencia; RS: revisión sistemática; RC: respuesta completa; RP: Respuesta parcial; VE: viva con enfermedad; VLE: viva libre de enfermedad.

ANEXO 5

Características demográficas, clínico-patológicas y tratamiento conservador de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO.

Nº	Edad	BMI	DM	Paridad	Tipo dx	Histología	Grado	Grosor endom eco (mm)	RMN	Max diam tumoral RMN (mm)	Estadio FIGO	Tipo tto	Coment
1	23	20,2	No	Nulip	D&C	CE	2	23	No	-	IA	DIU-LNG	
2	40	48,5	Sí	Nulip	D&C	CE	1	12	Sí	12	IA	DIU-LNG	
3	30	-	No	No nulip	D&C	CE	1	13	0	-	IA	DIU-LNG	
4	34	27	No	Nulip	HSC	CE	1	7	Sí	7	IA	DIU-LNG	
5	34	21,6	No	Nulip	HSC	CE	1	-	Sí	0	IA	DIU-LNG	
6	37	64	No	Nulip	Cornier	CE	1	14	0	-	IA	Otros (Utrogestan)	
7	26	51	Sí	Nulip	HSC	HA/EIN	-	17	Sí	12	-	Otros (Progevera)	
8	27	20	No	Nulip	HSC	CE	1	15	0	-	IA	AMP	
9	35	24,8	No	Nulip	HSC	CE	1	6	Sí	5	IA	DIU-LNG	
10	39	20	No	Nulip	HSC	CE	1	5	Sí	10	IA	DIU-LNG	
11	38	34	-	Nulip	Cornier	CE	1	-	Sí	27	IA	AM	Sind. Lynch

AM: acetato de megestrol; AMP: acetato de medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestrel; m: meses; NET: noretisterona; NG: nomegestrol; P: prospectivo; PE: progresión de enfermedad; PO: progestágenos orales; PS: pérdida de seguimiento; rang: rango; Ref: referencia; RS: revisión sistemática; RC: respuesta completa; RP: Respuesta parcial; VE: viva con enfermedad.

ANEXO 5

Características demográficas, clínico-patológicas y tratamiento conservador de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (II).

Nº	Edad	BMI	DM	Paridad	Tipo dx	Histología	Grado	Grosor endom eco (mm)	RMN	Max diam tumoral RMN (mm)	Estadio FIGO	Tipo tto	Coment
12	39	30	No	Nulip	HSC	CE	1	15	Sí	0	IA	AMP	ADC tiroides
13	34	25	-	No nulip	HSC	CE	1	-	Sí	9	IA	AM	
14	30	34	No	Nulip	HSC	CE	1	20	Sí	0	IA	DIU-LNG + AM	
15	39	25	No	Nulip	HSC	CE	1	-	Sí	0	IA	AM	
16	40	21	No	No nulip	HSC	CE	1	18	Sí	20	IA	AM	-
17	34	23	No	Nulip	D&C	CE	1	-	Sí	0	IA	AMP	Sind. Lynch
18	37	24,21	-	Nulip	HSC	CE	1	-	Sí	19	IA	AM	-
19	26	31	No	Nulip	Cornier	CE	2	9	Sí	0	IA	DIU-LNG + AM	-
20	39	22	No	No nulip	HSC	CE	1	15	Sí	0	IA	AMP	BRCA 2
21	32	31	No	Nulip	D&C	CE	1	20	No	-	IA	GnRH	-
22	33	28	No	Nulip	HSC	CE	1	19	No	-	IA	AMP	-

AM: acetato de megestrol; AMP: acetato de medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestrel; m: meses; NET: noretisterona; NG: nomegestrol; P: prospectivo; PE: progresión de enfermedad; PO: progestágenos orales; PS: pérdida de seguimiento; rang: rango; Ref: referencia; RS: revisión sistemática; RC: respuesta completa; RP: Respuesta parcial; VE: viva con enfermedad.

ANEXO 5

Características demográficas, clínico-patológicas y tratamiento conservador de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (III).

Nº	Edad	BMI	DM	Paridad	Tipo dx	Histología	Grado	Grosor endom eco (mm)	RMN	Max diam tumoral RMN (mm)	Estadio FIGO	Tipo tto	Coment
23	25	25	No	Nulip	HSC	CE	1	18	Sí	20	IA	DIU-LNG	-
24	30	31	No	Nulip	HSC	CE	1	22	Sí	19	IA	DIU-LNG	-
25	29	29	No	Nulip	HSC	CE	1	9	Sí	11	IA	DIU-LNG	-
26	32	19	No	Nulip	HSC	CE	1	12	Sí	19	IA	DIU-LNG	-
27	31	24	No	Nulip	HSC	CE	1	21	Sí	23	IA	DIU-LNG	-
28	28	23	No	Nulip	HSC	CE	1	19	Sí	11	IA	DIU-LNG	-
29	30	20	No	Nulip	HSC	CE	1	-	Sí	23	IA	DIU-LNG	-
30	33	25,2	No	-	HSC	CE	1	10	Sí	5	IA	AM	-
31	33	32,5	No	-	HSC	CE	1	16	Sí	40	IA	AM	-
32	33	20,62	No	Nulip	HSC	HA/EIN		15	No	-	-	AM	-
33	28	18,4	No	Nulip	Cornier	CE	1	18	Sí	20	IA	DIU-LNG + AM	-

AM: acetato de megestrol; AMP: acetato de medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestrel; m: meses; NET: noretisterona; NG: nomegestrol; P: prospectivo; PE: progresión de enfermedad; PO: progestágenos orales; PS: pérdida de seguimiento; rang: rango; Ref: referencia; RS: revisión sistemática; RC: respuesta completa; RP: Respuesta parcial; VE: viva con enfermedad.

ANEXO 5

Características demográficas, clínico-patológicas y tratamiento conservador de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (IV).

Nº	Edad	BMI	DM	Paridad	Tipo dx	Histología	Grado	Grosor endom eco (mm)	RMN	Max diam tumoral RMN (mm)	Estadio FIGO	Tipo tto	Coment
34	39	20,6	No	Nulip	HSC	CE	1	20	Sí	20	IA	GnRH	-
35	34	22	No	Nulip	HSC	CE	1	9	Sí	8	IA	AM	-
36	27	47,05	No	Nulip	Cornier	CE	1	24,6	Sí	0	IA	AM	Qx bariátrica
37	31	51,27	No	Nulip	Otros (*)	CE	1	20	No	-	IA	DIU-LNG + AM	Qx bariátrica
38	31	18,71	No	Nulip	Cornier	CE	1	7,9	Sí	7,3	IA	AM	Sind. Lynch ADC colon
39	33	23,8	No	No ulip	HSC	HA/EIN		12	No	-	-	AMP	
40	33	27,58	No	Nulip	HSC	CE	1	10,2	Sí	0	IA	DIU-LNG	Sind. Lynch
41	34	20,55	No	Nulip	Cornier	CE	2	8	Sí	0	IA	DIU-LNG	Borderline ovario
42	29	32,79	No	Nulip	Cornier	CE	1	18,1	Sí	0	IA	DIU-LNG	Sind. Lynch
43	35	25,64	No	Nulip	HSC	HA/EIN		11	No	-	-	AM	
44	29	33	No	Nulip	D&C	CE	1	15	Sí	0	IA	DIU-LNG + AM	

(*) Polipectomía endocervical.

AM: acetato de megestrol; AMP: acetato de medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestrel; m: meses; NET: noretisterona; NG: nomegestrol; P: prospectivo; PE: progresión de enfermedad; PO: progestágenos orales; PS: pérdida de seguimiento; rang: rango; Ref: referencia; RS: revisión sistemática; RC: respuesta completa; RP: Respuesta parcial; VE: viva con enfermedad.

ANEXO 5

Características demográficas, clínico-patológicas y tratamiento conservador de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (V).

Nº	Edad	BMI	DM	Paridad	Tipo dx	Histología	Grado	Grosor endom eco (mm)	RMN	Max diam tumoral RMN (mm)	Estadio FIGO	Tipo tto	Coment
45	40	-	No	Nulip	HSC	CE	1	-	Sí	0	IA	DIU-LNG	
46	39	-	No	Nulip	HSC	CE	2	15	Sí	5	IA	Otros (Noretisterona)	
47	29	54,69	No	No nulip	HSC	CE	1	25	No	-	IA	DIU-LNG	Qx bariátrica
48	17	36,25	Sí	Nulip	2	CE	2	15	Sí	15	IA	DIU-LNG	Qx bariátrica
49	35	29,39	No	Nulip	HSC	HA/EIN		16	Sí	20	-	DIU-LNG	
50	32	28,89	No	Nulip	2	HA/EIN		8	Sí	10	-	DIU-LNG	
51	37	21,64	No	Nulip	HSC	CE	1	11	Sí	23	IA	AMP	
52	38	38,62	Sí	Nulip	2	HA/EIN		18	Sí	25	-	DIU-LNG	
53	37	27,24	No	Nulip	HSC	HA/EIN		7	Sí	8	-	DIU-LNG	
54	38	27,36	No	Nulip	HSC	CE	1	3,5	Sí	5	IA	DIU-LNG	
55	30	23,53	No	Nulip	HSC	HA/EIN		12	No	-	-	DIU-LNG	

AM: acetato de megestrol; AMP: acetato de medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestrel; m: meses; NET: noretisterona; NG: nomegestrol; P: prospectivo; PE: progresión de enfermedad; PO: progestágenos orales; PS: pérdida de seguimiento; rang: rango; Ref: referencia; RS: revisión sistemática; RC: respuesta completa; RP: Respuesta parcial; VE: viva con enfermedad.

ANEXO 5

Características demográficas, clínico-patológicas y tratamiento conservador de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (VI).

Nº	Edad	BMI	DM	Paridad	Tipo dx	Histología	Grado	Grosor endom eco (mm)	RMN	Max diam tumoral RMN (mm)	Estadio FIGO	Tipo tto	Coment
56	38	22,57	No	Nulip	HSC	HA/EIN		10,5	No	-	-	DIU-LNG	
57	39	21,45	No	Nulip	HSC	CE	1	-	No	-	IA	AMP	Sind. Lynch
58	36	25,16	No	Nulip	HSC	CE	1	-	No	-	IA	AM	BRCA
59	34	19,16	No	Nulip	HSC	CE	2	-	Sí	0	IA	DIU-LNG	Borderline ovario
60	39	21,45	No	Nulip	HSC	CE	1	8	No	-	IA	AMP	Sind. Lynch
61	40	29,41	No	Nulip	HSC	CE	1	5	Sí	0	IA	DIU-LNG	
62	41	21,1	No	Nulip	HSC	CE	1	5	Sí	15	IA	DIU-LNG	
63	39	17,7	No	Nulip	HSC	CE	2	6	Sí	0	IA	DIU-LNG	
64	40	19,22	No	Nulip	HSC	CE	1		Sí	0	IA	DIU-LNG	
65	29	24,3	No	Nulip	HSC	CE	1	11	No	-	IA	AM	
66	39	29,7	No	Nulip	HSC	CE	1	13	No	-	IA	AM	ADC tiroides

AM: acetato de megestrol; AMP: acetato de medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestrel; m: meses; NET: noretisterona; NG: nomegestrol; P: prospectivo; PE: progresión de enfermedad; PO: progestágenos orales; PS: pérdida de seguimiento; rang: rango; Ref: referencia; RS: revisión sistemática; RC: respuesta completa; RP: Respuesta parcial; VE: viva con enfermedad.

ANEXO 5

Características demográficas, clínico-patológicas y tratamiento conservador de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (VII).

Nº	Edad	BMI	DM	Paridad	Tipo dx	Histología	Grado	Grosor endom eco (mm)	RMN	Max diam tumoral RMN (mm)	Estadio FIGO	Tipo tto	Coment
67	27	19	No	Nulip	Cornier	CE	1		No	-	IA	AMP	
68	37	25	No	Nulip	HSC	CE	1	15	No	-	IA	AMP	
69	35	20	No	Nulip	HSC	CE	1	9	Sí	0	IA	AMP	
70	37	19	No	Nulip	2	CE	1	9,2	No	-	IA	GnRH	
71	37	26,64	No	Nulip	HSC	CE	1	12	Sí	0	IA	DIU-LNG	
72	38	21,83	No	Nulip	Cornier	CE	1	9	Sí	0	IA	DIU-LNG	

AM: acetato de megestrol; AMP: acetato de medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestrel; m: meses; NET: noretisterona; NG: nomegestrol; P: prospectivo; PE: progresión de enfermedad; PO: progestágenos orales; PS: pérdida de seguimiento; rang: rango; Ref: referencia; RS: revisión sistemática; RC: respuesta completa; RP: Respuesta parcial; VE: viva con enfermedad.

ANEXO 6

Pronóstico oncológico de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (I).

Nº	Tipo tto	Resp tto (m)					Rec (m)	Segundo cá (m)	Cirugía	Razón cirugía	Diag final			PE tras Qx (m)	SLE (m)	Seg (m)	Estado actual
		3m	6m	12m	18m	24m					Histol	IM	Estad FIGO				
1	DIU-LNG	RC	RC	RC	RC	RC	No	No	No	-	-	-	-	47	47	VLE	
2	DIU-LNG	RP	-	-	-	-	No	No	Sí	Declina CI	HEA	-	-	No	113	113	VLE
3	DIU-LNG	RC	RC	RC	RC	RC	No	No	No	-	-	-	-	127	127	VLE	
4	DIU-LNG	RC	RC	Rec	-	-	Sí (9)	Sí (ovario)	Sí	Rec	CSAG endom/	<50%	IA + IIB	Sí (3)	9	43	ME
5	DIU-LNG	RC	RC	RC	RC	RC	No	No	Sí	DGC	No enf	-	-	No	71	71	VLE
6	Otros (Utrogestan)	RC	RC	RC	RC	Rec	Sí (24)	No	Sí	Recaída	CEE G1	<50%	IA	No	124	124	VLE
7	Otros (Progevera)	Pers	Pers	-	-	-	No	No	Sí	Pers	CEE G1	<50%	IA	No	89	89	VLE
8	AMP	RC	RC	Rec	-	-	Sí (11)	No	Sí	Rec	CEE G1	<50%	IA	No	93	93	VLE
9	DIU-LNG	-	RC	RC	RC	RC	No	No	No	-	-	-	-	-	42	42	VLE
10	DIU-LNG	RP	RC	-	-	-	No	No	No	-	-	-	-	-	9	9	VLE

TIPO TRATAMIENTO: AM: acetato de megestrol; AMP: acetato medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestral / RESPUESTA AL TRATAMIENTO: PE: progresión de enfermedad; Pers: persistencia; RC: respuesta completa; Rec: recaída; RP: respuesta parcial. / RAZÓN CIRUGÍA Y DIAGNÓSTICO FINAL: CEE: carcinoma endometriode; CI: consentimiento informado; CSAG: carcinoma seroso de alto grado; DGC: deseo genésico cumplido; HEA: hiperplasia endometrial con atipia / SEGUIMIENTO Y ESTADO: ME: muerta por enfermedad; MOC: muerte por otra causa; PE: progresión de enfermedad; PS: pérdida de seguimiento; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

ANEXO 6

Pronóstico oncológico de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (II).

Nº	Tipo tto	Resp tto (m)					Rec (m)	Segundo cá (m)	Cirugía	Razón cirugía	Diag final			PE tras Qx (m)	SLE (m)	Seg (m)	Estado actual
		3m	6m	12m	18m	24m					Histol	IM	Estad FIGO				
11	AM	Per	RC	-	-	-	No	No	Sí	DGC	CEE G1	>50%	IB	No	47	47	VLE
12	AMP	Per	-	-	-	-	No	No	Sí	Per	CEE G1	<50%	IA	No	45	45	VLE
13	AM	RC	-	-	-	-	No	No	Sí	DGC	No enf	-	-	No	79	79	VLE
14	DIU-LNG + AM	RP	RP	-	-	-	No	No	Sí	RP	HEA	-	-	No	37	37	ME
15	AM	RC	RP	Rec			Sí (13)	No	Sí	Rec	CEE G1	<50%	IA	No	23	23	VLE
16	AM	PE	-	-	-	-	No	No	Sí	PE	CEE G1	<50%	IA	No	44	44	VLE
17	AMP	RC	-	-	-	-	Sí (39)	No	Sí	Rec	CEE G1	<50%	IA	Sí (3)	41	68	VLE
18	AM	RP	RC	-	-	-	No	No	Sí	DGC	No enf	-	-	No	30	30	VLE
19	DIU-LNG + AM	RP	RC	-	RC	-	No	No	No	-	-	-	-	No	14	14	VLE
20	AMP	RP	RC	-	-	-	No	No	Sí	DGC	No enf	-	-	No	82	82	VLE

TIPO TRATAMIENTO: AM: acetato de megestrol; AMP: acetato medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestral / RESPUESTA AL TRATAMIENTO: PE: progresión de enfermedad; Pers: persistencia; RC: respuesta completa; Rec: recaída; RP: respuesta parcial. / RAZÓN CIRUGÍA Y DIAGNÓSTICO FINAL: CEE: carcinoma endometriode; CI: consentimiento informado; CSAG: carcinoma seroso de alto grado; DGC: deseo genésico cumplido; HEA: hiperplasia endometrial con atipia / SEGUIMIENTO Y ESTADO: ME: muerta por enfermedad; MOC: muerte por otra causa; PE: progresión de enfermedad; PS: pérdida de seguimiento; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

ANEXO 6

Pronóstico oncológico de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (III).

Nº	Tipo tto	Resp tto (m)					Rec (m)	Segundo cá (m)	Cirugía	Razón cirugía	Diag final			PE tras Qx (m)	SLE (m)	Seg (m)	Estado actual
		3m	6m	12m	18m	24m					Histol	IM	Estad FIGO				
21	GnRH	-	RC	RC	RC	RC	Sí (108)	No	Sí	Rec	CEE G1	No	IIIB	No	159	159	VLE
22	AMP	RC	RC	-	-	-	No	No	No	-	-	-	-	-	9	9	VLE
23	DIU-LNG	RC	RC	RC	-	RC	No	No	No	-	-	-	-	-	107	107	VLE
24	DIU-LNG	RC	RC	Rec	-	-	Sí (12)	No	Sí	Rec	CEE G1	<50%	IA	No	102	102	ME
25	DIU-LNG	-	RC	RC	-	RC	No	No	No	-	-	-	-	-	86	86	VLE
26	DIU-LNG	Per	RP	RC	-	RC	Sí (39)	No	Sí	Rec	CEE G3	>50%	IIIA	Sí (7)	45	52	ME
27	DIU-LNG	-	RC	RC	-	RC	No	No	Sí	DGC	No enf	-	-	No	74	74	VLE
28	DIU-LNG	RC	RC	RC	-	RC	No	No	No	-	-	-	-	-	70	70	VLE
29	DIU-LNG	Per	RC	RC	-	RC	No	No	No	-	-	-	-	-	34	34	VLE
30	AM	RP	RP	RC	RC	-	No	No	Sí	DGC	No enf	-	-	No	117	117	VLE

TIPO TRATAMIENTO: AM: acetato de megestrol; AMP: acetato medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestral / RESPUESTA AL TRATAMIENTO: PE: progresión de enfermedad; Pers: persistencia; RC: respuesta completa; Rec: recaída; RP: respuesta parcial. / RAZÓN CIRUGÍA Y DIAGNÓSTICO FINAL: CEE: carcinoma endometriode; CI: consentimiento informado; CSAG: carcinoma seroso de alto grado; DGC: deseo genésico cumplido; HEA: hiperplasia endometrial con atipia / SEGUIMIENTO Y ESTADO: ME: muerta por enfermedad; MOC: muerte por otra causa; PE: progresión de enfermedad; PS: pérdida de seguimiento; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

ANEXO 6

Pronóstico oncológico de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (IV).

Nº	Tipo tto	Resp tto (m)					Rec (m)	Segundo cá (m)	Cirugía	Razón cirugía	Diag final			PE tras Qx (m)	SLE (m)	Seg (m)	Estado actual
		3m	6m	12m	18m	24m					Histol	IM	Estad FIGO				
31	AM	RP	Rec	Per	-	-	Sí (6)	No	Sí	Rec	CEE G1	<50%	IA	No	118	118	VLE
32	AM	Per	PE	Per	PE (15)	-	No (PE)	No	Sí	PE	CEE G1	<50%	IA	No	102	102	VLE
33	DIU-LNG + AM	-	RC	-	-	RC	No	No	No	-	-	-	-	-	31	31	VLE
34	GnRH	Per	-	-	-	-	No	No	Sí	Declina CI/Per	CEE G1	<50%	IA	No	97	97	ME
35	AM	RC	RC	RC	RC	RC	No	No	No	-	-	-	-	-	54	54	VLE
36	AM	-	-	RP	RP	RC	Sí (60) HESA	No	No	-	-	-	-	-	62	62	VLE
37	DIU-LNG + AM	RC	RC	RC	RC	RC	No	No	No	-	-	-	-	-	34	34	VLE
38	AM	Per	Per	-	-	-	No	No	Sí	Per	CEE G1	<50%	IA	No	8	8	PS
39	AMP	Per	RP	-	-	-	No	No	Sí	DGC	HE	-	-	-	39	39	VLE
40	DIU-LNG	RC	RC	RC	RC	RC	No	No	Sí	DGC	No enf	-	-	-	60	60	VLE

TIPO TRATAMIENTO: AM: acetato de megestrol; AMP: acetato medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestral / RESPUESTA AL TRATAMIENTO: PE: progresión de enfermedad; Pers: persistencia; RC: respuesta completa; Rec: recaída; RP: respuesta parcial. / RAZÓN CIRUGÍA Y DIAGNÓSTICO FINAL: CEE: carcinoma endometriode; CI: consentimiento informado; CSAG: carcinoma seroso de alto grado; DGC: deseo genésico cumplido; HE: hiperplasia endometrial con atipia / SEGUIMIENTO Y ESTADO: ME: muerta por enfermedad; MOC: muerte por otra causa; PE: progresión de enfermedad; PS: pérdida de seguimiento; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

ANEXO 6

Pronóstico oncológico de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (V).

Nº	Tipo tto	Resp tto (m)					Rec (m)	Segundo cá (m)	Cirugía	Razón cirugía	Diag final			PE tras Qx (m)	SLE (m)	Seg (m)	Estado actual
		3m	6m	12m	18m	24m					Histol	IM	Estad FIGO				
41	DIU-LNG	RC	-	-	-	-	No	No	Sí	DGC	No enf	-	-	-	54	54	VLE
42	DIU-LNG	Per	RC	RC	RC	RC	No	No	Sí	DGC	No enf	-	-	-	62	62	VLE
43	AM	Per	RC	RC	-	RC	Sí (55) HEA	No	Pte	Rec	Pte	Pte	Pte	-	55	55	VE
44	DIU-LNG + AM	-	RC	RC	-	RC	No	No	Sí	DGC	No enf	-	-	No	74	74	VLE
45	DIU-LNG	Per	RC	RC			No	No	Sí	DGC	No enf	-	-	No	68	68	VLE
46	Otros (Noretisterona)	Per	-	-	-	-	No	No	Sí	Declina CI/Per	CEE G1	>50%	IB	No	8	8	VLE
47	DIU-LNG	-	RP	RP	RC	RC	Sí (68)	No	Sí	Rec	CEE G1	<50%	IA	No	96	96	VLE
48	DIU-LNG	RP	Per	RC	RC	RC	No	No	No	-	-	-	-	-	79	79	VLE
49	DIU-LNG	-	Per	-	-	-	No	No	Sí	Declina CI/Per	HEA	-	-	-	10	10	PS
50	DIU-LNG	-	Per	RC	RC	RC	No	No	No	-	-	-	-	-	73	73	VLE

TIPO TRATAMIENTO: AM: acetato de megestrol; AMP: acetato medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestral / RESPUESTA AL TRATAMIENTO: PE: progresión de enfermedad; Pers: persistencia; RC: respuesta completa; Rec: recaída; RP: respuesta parcial. / RAZÓN CIRUGÍA Y DIAGNÓSTICO FINAL: CEE: carcinoma endometriode; CI: consentimiento informado; CSAG: carcinoma seroso de alto grado; DGC: deseo genésico cumplido; HEA: hiperplasia endometrial con atipia / SEGUIMIENTO Y ESTADO: ME: muerta por enfermedad; MOC: muerte por otra causa; PE: progresión de enfermedad; PS: pérdida de seguimiento; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

ANEXO 6

Pronóstico oncológico de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (VI).

Nº	Tipo tto	Resp tto (m)					Rec (m)	Segundo cá (m)	Cirugía	Razón cirugía	Diag final			PE tras Qx (m)	SLE (m)	Seg (m)	Estado actual
		3m	6m	12m	18m	24m					Histol	IM	Estad FIGO				
51	AMP	Per	Per	-	-	-	No	No	Sí	Per	CEE G1	<50%	IA	No	58	58	VLE
52	DIU-LNG	RC	RC	-	-	-	No	No	No	-	-	-	-	-	56	56	VLE
53	DIU-LNG	RC	RC	RC	Rec		Sí (18)	No	Sí	Rec	CEE G1	<50%	IA	No	42	42	VLE
54	DIU-LNG	Per	-	-	-	-	No	No	Sí	Per	CEE G1	<50%	IA	No	9	9	VLE
55	DIU-LNG	RC	RC	RC	RC	-	No	No	No	-	-	-	-	-	15	15	VLE
56	DIU-LNG	RC	RC	RC	-	-	No	No	No	-	-	-	-	-	16	16	VLE
57	AMP	RC	-	-	-	-	?	?	?					-	18	18	PS
58	AM	-	RC	-	-	Rec	Sí (24)	No	No					-	33	33	VLE
59	DIU-LNG	Per	RC	Rec (re-tto)	RC	-	Sí (12)	No	Sí	DGC	No enf	-	-	-	54	54	PS
60	AMP	RP	RC (4)	-	-	-	-	-	-					-	22	22	PS

TIPO TRATAMIENTO: AM: acetato de megestrol; AMP: acetato medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestral / RESPUESTA AL TRATAMIENTO: PE: progresión de enfermedad; Pers: persistencia; RC: respuesta completa; Rec: recaída; RP: respuesta parcial. / RAZÓN CIRUGÍA Y DIAGNÓSTICO FINAL: CEE: carcinoma endometriode; CI: consentimiento informado; CSAG: carcinoma seroso de alto grado; DGC: deseo genésico cumplido; HEA: hiperplasia endometrial con atipia / SEGUIMIENTO Y ESTADO: ME: muerta por enfermedad; MOC: muerte por otra causa; PE: progresión de enfermedad; PS: pérdida de seguimiento; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

ANEXO 6

Pronóstico oncológico de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (VII).

Nº	Tipo tto	Resp tto (m)					Rec (m)	Segundo cá (m)	Cirugía	Razón cirugía	Diag final			PE tras Qx (m)	SLE (m)	Seg (m)	Estado actual
		3m	6m	12m	18m	24m					Histol	IM	Estad FIGO				
61	DIU-LNG	-	RC	RP	Rec	-	Sí (18)	No	Sí	Rec	CEE G1	<50%	IA	No	19	19	VLE
62	DIU-LNG	Per	Per	-	-	-	No	No	Sí	Per	CEE G1	<50%	IA	No	69	69	VLE
63	DIU-LNG	RC	Rec (4)	-	-	-	Sí (4)	No	Sí	Rec	CEE G2	>50%	IIC2	Sí	9	22	ME
64	DIU-LNG	RC	RC	RC	-	-	No	No	Sí	DGC	No enf	-	-	-	59	59	VLE
65	AM	RC	RC	RC	RC	RC	No	No	No	-	-	-	-	-	134	134	VLE
66	AM	RC	RC	RC	RC	RC	No	No	No	-	-	-	-	-	30	30	VLE
67	AMP	RP		RC	RC	RC	Sí (57)	No	Pte	Pte	Pte	Pte	Pte	-	63	63	VE
68	AMP	-	RC	RC	-	RC	No	No	No	-	-	-	-	-	105	105	VLE
69	AMP	RP	RC	RC	RC	RC	No	No	Sí	DGC	No enf	-	-	-	42	42	VLE
70	GnRH	Per	RC	Pte	-	-	No	No	No	-	-	-	-	-	6	6	VLE

TIPO TRATAMIENTO: AM: acetato de megestrol; AMP: acetato medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestral / RESPUESTA AL TRATAMIENTO: PE: progresión de enfermedad; Pers: persistencia; RC: respuesta completa; Rec: recaída; RP: respuesta parcial. / RAZÓN CIRUGÍA Y DIAGNÓSTICO FINAL: CEE: carcinoma endometriode; CI: consentimiento informado; CSAG: carcinoma seroso de alto grado; DGC: deseo genésico cumplido; HEA: hiperplasia endometrial con atipia / SEGUIMIENTO Y ESTADO: ME: muerta por enfermedad; MOC: muerte por otra causa; PE: progresión de enfermedad; PS: pérdida de seguimiento; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

ANEXO 6

Pronóstico oncológico de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (VIII).

Nº	Tipo tto	Resp tto (m)					Rec (m)	Segundo cá (m)	Cirugía	Razón cirugía	Diag final			PE tras Qx (m)	SLE (m)	Seg (m)	Estado actual
		3m	6m	12m	18m	24m					Histol	IM	Estad FIGO				
71	DIU-LNG	RC	RC	RC	RC	Pte	No	No	No	-	-	-	-	21	21	VLE	
72	DIU-LNG	RC	RC	RC	RC	RC	No	No	No	-	-	-	-	47	47	VLE	

TIPO TRATAMIENTO: AM: acetato de megestrol; AMP: acetato medroxiprogesterona; DIU-LNG: DIU levonorgestral / RESPUESTA AL TRATAMIENTO: PE: progresión de enfermedad; Pers: persistencia; RC: respuesta completa; Rec: recaída; RP: respuesta parcial. / RAZÓN CIRUGÍA Y DIAGNÓSTICO FINAL: CEE: carcinoma endometriode; CI: consentimiento informado; CSAG: carcinoma seroso de alto grado; DGC: deseo genésico cumplido; HEA: hiperplasia endometrial con atipia / SEGUIMIENTO Y ESTADO: ME: muerta por enfermedad; MOC: muerte por otra causa; PE: progresión de enfermedad; PS: pérdida de seguimiento; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

ANEXO 7

Pronóstico reproductivo de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (1).

Nº	RC durante tto	Intento gestación	Razón	Gestación	TRA (tipo)	Nº gestaciones	Ev gestación (EG)	Parto	RN vivos	Cirugía tras gestación
1	Sí	No	ND	-	-	-	-	-	-	-
2	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Sí	No	ND	-	-	-	-	-	-	-
4	Sí	No	Cirugía definitiva	-	-	-	-	-	-	-
5	Sí	Sí	-	Sí	Sí (ND)	1	GT (38+3)	PE	1	Sí
6	Sí	No	Cirugía definitiva	-	-	-	-	-	-	-
7	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Sí	Sí	-	No	Sí (ND)	0	-	-	0	-
9	Sí	Sí	-	No	Sí (FIV)	0	-	-	0	-
10	Sí	No	No deseo genésico aún	-	-	-	-	-	-	-
11	Sí	Sí	-	-	ND	1	GPT (31)	PE	1	Sí

CIR: crecimiento intrauterino retardado; EE: embarazo ectópico; EG: Edad gestacional; FIV: fecundación *in vitro*; GPT: gestación pretérmino; GT: gestación a término; IA: Inseminación artificial; ICSI: Microinyección espermática; OVD: Ovodonación; PE: parto eutócico; RC: Respuesta completa; TRA: técnicas de reproducción asistida.

ANEXO 7

Pronóstico reproductivo de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (II).

Nº	RC durante tto	Intento gestación	Razón	Gestación	TRA (tipo)	Nº gestaciones	Ev gestación (EG)	Parto	RN vivos	Cirugía tras gestación
12	No	No	Cirugía definitiva	-	-	-	-	-	-	-
13	Sí	Sí	-	Sí	No	1	GPT (33)	Cesárea	1	Sí
14	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	Sí	Sí	-	Sí	Sí	1	Aborto 1T	-	0	Sí
18	Sí	Sí	-	Sí	Sí	1	GT (41)	PE	1	Sí
19	Sí	No	ND	-	-	-	-	-	-	-
20	Sí	Sí	-	Sí	Sí	1	GT (41)	PE	1	Sí
21	Sí	No	ND	-	-	-	-	-	-	-
22	Sí	No	No pareja	-	-	-	-	-	-	-

CIR: crecimiento intrauterino retardado; EE: embarazo ectópico; EG: Edad gestacional; FIV: fecundación *in vitro*; GPT: gestación pretérmino; GT: gestación a término; IA: Inseminación artificial; ICSI: Microinyección espermática; OVD: Ovodonación; PE: parto eutócico; RC: Respuesta completa; TRA: técnicas de reproducción asistida.

ANEXO 7

Pronóstico reproductivo de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (III).

Nº	RC durante tto	Intento gestación	Razón	Gestación	TRA (tipo)	Nº gestaciones	Ev gestación (EG)	Parto	RN vivos	Cirugía tras gestación
23	Sí	Sí	-	Sí	Sí	1	GT (38)	Cesárea	1	No
24	Sí	No	-	No	No	0	-	-	-	-
25	Sí	Sí	-	No	No	0	-	-	-	-
26	Sí	Sí	-	Sí	Sí	2	Aborto GT (39)	- Cesárea	1	Sí
27	Sí	Sí	-	Sí	No	2	GT (37) GT (39)	PE PE	2	Sí
28	Sí	Sí	-	Sí	No	1	Aborto	-	-	No
29	Sí	No	-	No	No	0	-	-	-	-
30	Sí	Sí	-	Sí	Sí (IA)	1	GT (38)	PE	1	Sí
31	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	Sí	Sí	-	Sí	No	1	GT (39)	-	-	No

CIR: crecimiento intrauterino retardado; EE: embarazo ectópico; EG: Edad gestacional; FIV: fecundación *in vitro*; GPT: gestación pretérmino; GT: gestación a término; IA: Inseminación artificial; ICSI: Microinyección espermática; OVD: Ovodonación; PE: parto eutócico; RC: Respuesta completa; TRA: técnicas de reproducción asistida.

ANEXO 7

Pronóstico reproductivo de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (IV).

Nº	RC durante tto	Intento gestación	Razón	Gestación	TRA (tipo)	Nº gestaciones	Ev gestación (EG)	Parto	RN vivos	Cirugía tras gestación
34	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	Sí	Sí	-	-	Actualmente	-	-	-	-	-
36	Sí	Sí	-	Sí	No	1	GT (41+1)	PE	1	No
37	Sí	Sí	-	No	Sí	0	-	-	-	-
38	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	Sí	Sí	-	Sí	Sí	2	GT (39+6) GT (38+6)	PE PE	2	Sí
40	Sí	Sí	-	Sí	Sí (FIV: 2 gest)	3	EE / Aborto GT (39+1)	- Cesárea	1	Sí
41	Sí	Sí	-	Sí	Sí (FIV)	2 (1 gemelar)	Aborto GT (37+2)	- Cesárea	2 (gemelos)	Sí
42	Sí	Sí	-	Sí	Sí	2	GT (38+3) GT (38+1) – CIR I	Cesárea Cesárea	2	Sí
43	Sí	Sí	-	Sí	Sí	1	Aborto	-	-	No
44	Sí	Sí	-	Sí	Sí	2	GT (38+5) GT (38)	Cesárea Cesárea	2	Sí

CIR: crecimiento intrauterino retardado; EE: embarazo ectópico; EG: Edad gestacional; FIV: fecundación *in vitro*; GPT: gestación pretérmino; GT: gestación a término; IA: Inseminación artificial; ICSI: Microinyección espermática; OVD: Ovodonación; PE: parto eutócico; RC: Respuesta completa; TRA: técnicas de reproducción asistida.

ANEXO 7

Pronóstico reproductivo de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (V).

Nº	RC durante tto	Intento gestación	Razón	Gestación	TRA (tipo)	Nº gestaciones	Ev gestación (EG)	Parto	RN vivos	Cirugía tras gestación
45	Sí	Sí	-	Sí	Sí	1	GT	PE	1	
46	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	Sí	Sí	-	No	Sí	0	-	-	-	-
48	Sí	Sí	-	-	Actualmente	1	Aborto	-	-	-
49	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	Sí	Sí	-	Sí	Sí	2	GT (41) - DG GT (40) - DG	PE PE	2	Sí
51	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52	Sí	No	ND	-	-	-	-	-	-	-
53	Sí	Sí	-	No	No	0	-	-	-	-
54	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55	Sí	Sí	-	No	Actualmente	0	-	-	-	-

CIR: crecimiento intrauterino retardado; EE: embarazo ectópico; EG: Edad gestacional; FIV: fecundación *in vitro*; GPT: gestación pretérmino; GT: gestación a término; IA: Inseminación artificial; ICSI: Microinyección espermática; OVD: Ovodonación; PE: parto eutócico; RC: Respuesta completa; TRA: técnicas de reproducción asistida.

ANEXO 7

Pronóstico reproductivo de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (VI).

Nº	RC durante tto	Intento gestación	Razón	Gestación	TRA (tipo)	Nº gestaciones	Ev gestación (EG)	Parto	RN vivos	Cirugía tras gestación
56	Sí	No	ND	-	-	-	-	-	-	-
57	Sí	Sí	-	Sí	Sí (FIV-OVD)	1	GT (41)	PE	1	No
58	Sí	Sí	-	Sí	Sí (FIV-ICSI)	1	GT (38)	PE	1	No
59	Sí	Sí	-	Sí	Sí (FIV)	5 (1 gemelar)	4 abortos GT (37)	- Cesárea	2 (gemelos)	Sí
60	Sí	Sí	-	Sí	Sí (FIV-OVD)	1	GT (41)	PE	1	No
61	Sí	Sí	-	No	Sí	0	-	-	-	-
62	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	Sí	Sí	-	Sí	Sí	1 (1 gemelar)	GPT (28) - corioamnionitis	Cesárea	2 (gemelos)	Sí
65	Sí	No	ND	-	-	-	-	-	-	-
66	Sí	Sí	-	No	Sí	0	-	-	-	-

CIR: crecimiento intrauterino retardado; EE: embarazo ectópico; EG: Edad gestacional; FIV: fecundación *in vitro*; GPT: gestación pretérmino; GT: gestación a término; IA: Inseminación artificial; ICSI: Microinyección espermática; OVD: Ovodonación; PE: parto eutócico; RC: Respuesta completa; TRA: técnicas de reproducción asistida.

ANEXO 7

Pronóstico reproductivo de las pacientes incluidas en el estudio PRE-F-ENDO (VII).

Nº	RC durante tto	Intento gestación	Razón	Gestación	TRA (tipo)	Nº gestaciones	Ev gestación (EG)	Parto	RN vivos	Cirugía tras gestación
67	Sí	No	ND	-	-	-	-	-	-	-
68	Sí	Sí	-	Sí	No	1	GT (41)	PE1	1	No
69	Sí	Sí	-	Sí	Sí	2	Aborto GT (37)	- Cesárea	1	Sí
70	Sí	No	ND	-	-	-	-	-	-	-
71	Sí	No	ND	-	-	-	-	-	-	-
72	Sí	No	ND	-	-	-	-	-	-	-

CIR: crecimiento intrauterino retardado; EE: embarazo ectópico; EG: Edad gestacional; FIV: fecundación *in vitro*; GPT: gestación pretérmino; GT: gestación a término; IA: Inseminación artificial; ICSI: Microinyección espermática; OVD: Ovodonación; PE: parto eutócico; RC: Respuesta completa; TRA: técnicas de reproducción asistida.

ANEXO 8 Aprobación del comité de ética de la institución (CEIm).

FPNT-CEIB-04 (B)

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. María Tordera Baviera, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **1 de abril de 2020**, el Proyecto de Investigación:

Título: **“TRATAMIENTO DE PRESERVACIÓN DE FERTILIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO (PRE-F-ENDO).”**

Nº de registro: **2020-090-1**

Versión/fecha de la memoria del proyecto: **1.0/ 24 de febrero de 2020**

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc., descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la **Dr. / Dra. Tjermes Marina Martín** y el/la **Dr. / Dra. Víctor Lago Leal** del servicio/unidad/grupo de investigación de **GINECOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN** como Investigador Principal.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 1 de abril de 2020

MARIA
TORDERA
BAVIERA

Firmado digitalmente
por MARIA[TORDERA]
BAVIERA
Fecha: 2020.04.01
14:22:22 +0200

Fdo.: Dra. María Tordera Baviera
Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos



FPNT-CEIB-04 (B)

ANEXO I
COMPOSICIÓN CEIm**Presidente:**

Dra. Adela Cañete Nieto (Oncología Pediátrica)

Vicepresidente:

Dr. Salvador Aliño Pellicer (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Secretaria Técnica:

Dra. María Tordera Baviera (Farmacéutica del Hospital)

Miembros:

Dr. Bonaventura Casanova Estruch (Neurología)

Dra. Mª Isabel Izquierdo Macián (Neonatología)

Dr. Luis Vicente Martínez Dolz (Cardiología)

Dra. Paula Ramírez Gallego (Medicina Intensiva - Miembro de la Comisión de Investigación)

Dra. Sara Brugger Frigols (Radiodiagnóstico)

D. Serafín Rodríguez Capellán (Licenciado en derecho - Ajeno a las profesiones sanitarias)

Dña. María Victoria Paricio Gómez (Enfermería)

Dr. José María Canelles Gamir (Farmacéutico de Atención Primaria)

Dr. Matteo Frasson (Cirugía General y Aparato Digestivo)

Dr. José Vicente Solanas Prats (Atención Primaria)

Dr. Óscar Díaz Cambrero (Anestesiología y Reanimación)

Dr. Javier Lluna González (Cirugía Pediátrica - Miembro del Comité de Ética Asistencial - Formación acreditada en Bioética)

D. Miguel Ángel Cano Torres (Secretario de ASLEUVAL - Miembro Lego - Ajeno a las profesiones sanitarias)

D. Vicente Inglada Alcaide (Secretario Unión de Consumidores de Valencia - Miembro ajeno a las profesiones sanitarias)

D. Antonio Juan Orduña Galán (Experto en Protección de Datos)

