

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**EL ROL DE LA TERAPIA ENDOCRINA EN EL MANEJO DE LAS
PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO
AVANZADO
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado de Especialidades
Médicas para optar por el grado y título de Especialista en
Oncología Médica

CANDIDATA

Melissa Rodríguez Masís

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

Dedicatoria

A Dani por ser mi motivación y llenarme de felicidad con su sonrisa.

A mami y papi por apoyarme en cada momento de mi vida y enseñarme a perseverar ante la adversidad.

Agradecimientos

Al Dr. Juan Pablo Molina, por ser mi tutor en este proyecto.

A la Dra. Rita Flores, por ser mi primer contacto con la oncología y trasmitirme su pasión por esta especialidad.

Al Dr. Geiner Jiménez por su gran dedicación y empeño en el proceso de aprendizaje durante la residencia.

Al Dr. Allan Ramos por su apoyo incondicional desde el internado y durante los años de residencia.

A la Dra. Melissa Juárez, por tantos sabios consejos durante esta etapa de residencia.

“ Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del posgrado de Estudios en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Oncología Médica”



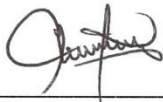
Dr. Juan Pablo Molina Hernández
Especialista en Oncología Médica
Director de Tesis



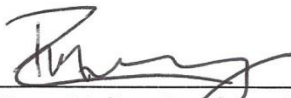
Dra. Melissa Juárez Villegas
Especialista en Oncología Médica
Lectora



Dr. Allan Ramos Esquivel
Especialista en Oncología Médica
Lector



Dr. Geiner Jiménez Jiménez
Especialista en Oncología Médica
Coordinador Nacional del Posgrado de Oncología Médica



Karen Melissa Rodríguez Masís
Candidata



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Karen Melissa Rodriguez Mosis con cédula de identidad 114800230, en mi condición de autor del TFG titulado El rol de la terapia endocrina en el manejo de las pacientes con adenocarcinoma de Endometrio Avanzado

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI [X] NO * []

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Karen Melissa Rodriguez Mosis

Número de Carné: B69142 Número de cédula: 114800230

Correo Electrónico: mely_roma@hotmail.com

Fecha: 7/1/2021 Número de teléfono: 61001606

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Juan Pablo Molina Hernandez

[Handwritten Signature]
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Lista de contenidos

Dedicatoria _____	II
Agradecimientos _____	III
Hoja de Aprobación _____	IV
Resumen _____	VI
Lista de Tablas _____	VII
Lista de Figuras _____	VIII
Lista de Abreviaturas _____	IX
Capítulo 1 _____	1
Marco Téorico _____	1
Capítulo 2 _____	13
Justificación _____	13
Capítulo 3 _____	14
Objetivos _____	14
Pregunta de investigación _____	14
Capítulo 4 _____	15
Diseño del Estudio _____	15
Estrategia de Búsqueda _____	15
Selección de Estudios _____	16
Extracción de Datos _____	18
Calidad metodológica de los estudios incluidos _____	18
Análisis Estadístico _____	19
Capítulo 5 _____	20
Resultados _____	20
Capítulo 6 _____	58
Discusión _____	58
Conclusiones _____	64
Bibliografía _____	65

Resumen

Antecedentes: El cáncer de endometrio es uno de los tumores ginecológicos más frecuentes, con una incidencia que ha mantenido una tendencia al aumento en las últimas décadas. A pesar de que la mayoría de pacientes se diagnostican en estadios tempranos, hasta un 13% de los pacientes van a presentar recurrencia de la enfermedad. Una de las opciones evaluadas para el manejo del cáncer de endometrio avanzado es la terapia anti hormonal, dentro de la cuál se han explorado varios grupos terapéuticos con distintas tasas de respuesta. Con la intención de determinar la eficacia de la terapia hormonal en el manejo del cáncer de endometrio recurrente o metastásico se realizó una revisión sistemática dirigida a las respuestas objetivas alcanzadas con estos tratamientos, así como sus toxicidades.

Métodos: Se realizó una revisión de tres bases de datos electrónicas (PubMed, EMBASE, Cochrane database of Systematic Review) para identificar estudios clínicos fase II y III del uso de terapia endocrina en pacientes con cáncer de endometrio avanzado. La información recolectada fue publicada desde el 1 enero de 1990 hasta 30 de abril del 2020. Se realizó determinación de la heterogeneidad de los estudios seleccionados por medio del cálculo del I^2 .

Resultados: Quince estudios clínicos fase dos fueron analizados, con un total de 667 pacientes portadoras de cancer de endometrio las cuales fueron sometidas a distintos tipos de tratamiento antihormonal. Solamente dos estudios evaluaron terapias combinadas en un esquema secuencial, el resto evaluaron esquemas terapeuticos con un único farmaco. Dada la heterogeneidad del estudio no fue posible realizar un metaanálisis. Las mejores tasas de respuesta se obtuvieron en las pacientes tratadas con medroxiprogesterona tanto en monoterapia (respuestas objetivas 25%) así como con el uso de progestágenos en combinación con tamoxifeno (respuesta objetiva 26% a 32%). La toxicidad más frecuentemente reportada en estos estudios fueron los eventos tromboembólicos (hasta en un 10%) .

Conclusiones: El tratamiento con progestágenos ya sea en monoterapia o bien en combinación con moduladores selectivos de los receptores de estrógenos es una opción válida para el manejo del cáncer de endometrio avanzado. La evidencia expuesta en esta revisión sistemática permite considerar a la terapia hormonal como una alternativa a la quimioterapia en monoterapia para el manejo del cáncer de endometrio avanzado por el impacto que estas ofrecen en terminos de tasa de respuesta. Sin embargo la información que se conoce a la fecha no es suficiente para determinar el impacto del tratamiento antiendocrino en la supervivencia de las pacientes.

Lista de Tablas

Tabla 1. Características clinicopatológicas de los estudios clínicos fase II-III de terapia endocrina como primera línea de tratamiento en cáncer de endometrio avanzado Pag.40

Tabla 2. Resultados de los estudios clínicos fase II de terapia endocrina como primera línea de tratamiento en cáncer de endometrio avanzado Pag.49

Lista de Figuras

Figura 1. Vías de señalización estrogénica en el tejido endometrial Pag. 5

Figura 2. Eje Hipotálamos-Hipófisis-Gónada y la interacción con los grupos terapéuticos Pag. 12

Figura 3. Selección de Estudios Pag. 17

Figura 4. Efecto combinado sobre la respuesta objetiva de los inhibidores de aromatasas Pag. 26

Figura 5. Efecto combinado sobre la respuesta objetiva del inhibidor del receptor estrogénico Pag. 28

Figura 6. Efecto combinado sobre la respuesta objetiva del inhibidor del receptor estrogénico Pag. 31

Figura 7. Efecto combinado sobre la respuesta objetiva de los progestágenos Pag. 34

Figura 8. Efecto combinado sobre la respuesta objetiva de tratamientos antihormonales en combinación Pag.37

Figura 9. Efecto combinado sobre la respuesta objetiva de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas Pag. 39

Lista de Abreviaturas

Ácido Desoxirribonucleico	ADN
17 Beta Estradiol	E2
Estrona	E1
Eastern Cooperative Oncology Group	ECOG
Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa	PTEN
Gynecologic Oncology Group	GOG
Hormona estimulante de folículo	FSH
Hormona liberadora de gonadotropina	GnRH
Hormona luteinizante	LH
International Federation of Gynecology and Obstetrics	FIGO
Mammalian Target of Rapamycin	mTOR
Organización Mundial de Salud	OMS
Polimerasa de ADN Epsilon	POLE

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses guideline
PRISMA

Response Evaluation Criteria In Solid Tumor	RECIST
Receptores de estrógenos	RE
Receptores de progesterona	RP
Respuesta completa	RC
Respuesta parcial	RP
Sobrevida global	SG
Sobrevida libre de progresión	SLP
The Cancer Genome Atlas Research Network	TCGA

Capítulo 1

Marco Teórico

El cáncer de endometrio es la tercera malignidad ginecológica con mayor incidencia en la población mundial, solamente superado por el cáncer de mama y el cáncer de cérvix. Según datos de la Organización Mundial de Salud (OMS) durante el año 2018 se documentaron 569 847 casos nuevos de cáncer de endometrio.¹ Según el Registro Nacional de Tumores de Costa Rica para el 2014 en nuestro país 8.9 de cada 100 000 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de endometrio². Los casos se concentraron de manera predominante en pacientes entre los 60 y los 64 años.

Este tumor generalmente es diagnosticado en mujeres postmenopáusicas, sin embargo entre un 20 a 25% de los casos nuevos corresponden a mujeres premenopáusicas. Un 5% de los diagnósticos de cáncer de endometrio se dan en pacientes menores de 40 años.³

La incidencia de dicha patología ha venido en aumento en la últimas décadas, lo cual se ha considerado un efecto multifactorial. Dentro de las variables asociadas al incremento en la incidencia se encuentran: aumento en la obesidad, el sobrepeso, el síndrome metabólico y el uso de terapias de reemplazo hormonal durante la menopausia a base de estrógenos exclusivamente⁴.

Evolución de la clasificación del Cáncer de Endometrio

Clásicamente el cáncer de endometrio se ha clasificado en dos grandes grupos, según características histológicas, epidemiológicas y de presentación clínica. Esta forma de agrupamiento fue propuesta desde los años ochenta por Bokhman^{5,6}, quien caracterizó un modelo dual para la descripción del cáncer de endometrio. En el primer modelo, el cual es el más prevalente, describió un tumor que afectaba en su mayoría a pacientes obesas, con otras comorbilidades asociadas con la obesidad como: diabetes mellitus tipo 2 y

síndrome metabólico. Para este grupo de pacientes el principal factor para el desarrollo de la neoplasia era el incremento del estímulo estrogénico. El autor describió que estas pacientes tenían una fuerte expresión de receptores de estrógenos y de progesterona en el tumor, y sugirió que las pacientes afectadas presentaban, previo a la neoplasia invasiva, un proceso de hiperplasia y displasia endometrial también dependiente del estímulo hormonal. Histopatológicamente estos tumores se caracterizaban por ser del subtipo adenocarcinoma endometriode, además de ser bien o moderadamente diferenciados, con lo cual su pronóstico era más favorable. Por otra parte, el segundo modelo, con una prevalencia estimada del 30%, se caracterizaba clínicamente por un comportamiento más agresivo, una presentación usual en estadios clínicos avanzados y un desarrollo a partir de un endometrio atrófico. Este tipo de cáncer endometrial se relacionaba con los subtipos histológicos seroso de alto grado y carcinomas de células claras⁶. Debido a que hoy se reconoce la gran heterogeneidad molecular del cáncer de endometrio, una clasificación como la de Bokhman resulta simplista y con dudoso impacto en el manejo de la enfermedad.

El desarrollo de *The Cancer Genome Atlas Research Network* (TCGA) en el 2013, ha permitido mejorar las clasificaciones de los tumores, logrando caracterizar mejor los diferentes procesos biológicos que subyacen a esta patología tan diversa. Dado lo anterior se propuso la siguiente clasificación genómica⁷:

1. Tumores Polimerasa de ADN Epsilon (POLE) ultramutados: Así considerados por tener al menos 232×10^{-6} mutaciones por megabase, dentro de las cuales resaltan las mutaciones somáticas en el dominio exonucleasa que codifica para la polimerasa épsilon involucrada en el proceso de reparación de la síntesis del Ácido Desoxirribonucleico (ADN). Otra mutación ampliamente descrita en este subgrupo es la alteración de la fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa (PTEN) hasta en un 94% de los tumores. En esta categoría no se identificaron tumores de subtipo seroso, sino únicamente tumores de tipo endometriode de bajo o alto

grado histológico.

2. Tumores hipermutados: este grupo presenta un índice mutacional de 18×10^{-6} mutaciones por megabase, se caracterizan por el silenciamiento del gen *MLH1* debido a una metilación de su promotor. Además se han descrito otras mutaciones en genes encargados de la reparación del apareamiento erróneo del ADN, lo cual se relaciona con una alta frecuencia de inestabilidad de microsatélites⁸.
3. Tumores con bajo número de copias o tumores con estabilidad de microsatélites: los cuales se caracterizan por tener menor número de mutaciones por megabase en comparación con los grupos previos (2.9×10^{-6} mutations/Mb). En este grupo se identificaron mutaciones que comúnmente no se habían relacionado con el cáncer de endometrio como lo son mutaciones en los genes *CSMD3*, *CTCF*, *SOX17*, *SGK1*. Esta categoría se caracterizó por presentar tumores de subtipo histológico serosos y no solamente el subtipo endometrioides.
4. Tumores con alto número de copias: el cual consiste principalmente de tumores de subtipo seroso, los cuales poseen un curso agresivo a pesar de su bajo índice mutacional (2×10^{-6} mutations/Mb), y cuya mutación más frecuente fue *TP53* (hasta en el 91%).

A pesar de las diferentes clasificaciones, el cáncer de endometrio es una enfermedad heterogénea en su esencia, principalmente los tumores clasificados inicialmente por Borkhman como tipo 1 y aquellos tumores ultramutados e hipermutados de la clasificación de TCGA, los cuales comparten características clinicopatológicas similares a los inicialmente llamados tipo 1⁹ y están estrechamente relacionados al estímulo hormonal.

Se debe hacer la salvedad que cualquiera de los subtipos de la clasificación molecular antes mencionada pueden tener expresión de receptores de estrógenos y de

progesterona, con la excepción de los tumores clasificados como con un alto número de copias, los cuales se han considerado independientes del estímulo hormonal y su desarrollo está mediado por alteraciones en la vía del *TP53*.

Rol de las hormonas sexuales femeninas en la carcinogénesis

El endometrio es un tejido con expresión de receptores hormonales, que presenta cambios dinámicos en función de la modificación de las concentraciones de estrógenos y progesterona. De esta forma su proliferación se ve favorecida por el estímulo estrogénico, en contraposición con la progesterona, la cual inhibe la proliferación y favorece la diferenciación celular. Se han descrito dos tipos de receptores estrogénicos en el tejido endometrial: el tipo alfa y el beta. Desde los análisis moleculares de TCGA se ha planteado la hipótesis de que el receptor de estrógenos alfa se encuentra sobreexpresado en el cáncer de endometrio hasta 2.9 veces más en comparación con el receptor beta⁷.

Durante el ciclo menstrual se mantiene un balance entre el estímulo estrogénico, mediado por estrona (E1) y 17 beta estradiol (E2) en la fase folicular, y el estímulo inhibitorio de la progesterona durante la fase lútea¹⁰. La pérdida de esta homeostasia, con un aumento de la actividad estrogénica o de la activación independiente de las vías de señalización asociadas al receptor hormonal, marca el inicio de un proceso patológico que puede culminar en una enfermedad invasiva¹¹.

La señalización estrogénica está mediada tanto por vías genómicas como no genómicas¹². La vía genómica se activa al momento que los estrógenos se unen a su respectivo receptor hormonal y este dímero (estrógeno- receptor) a su vez se une al genoma e inicia la regulación en la transcripción. En dicho proceso participan alguna proteínas como FOXA1 y GATA3 las cuales mantienen la cromatina accesible para que el complejo estrógeno-receptor pueda acoplarse al sitio de unión específico del genoma¹³. La vía no genómica actúa de manera más rápida ya que su activación inicia desde el momento en que se da la

unión al receptor en la membrana celular que conduce la activación de las vías de señalización como la vía PI3K-Akt y ERK/MAPK¹⁴. En la figura 1 se ilustra como la señalización estrogénica sobre los tejidos se da por las dos vías previamente mencionadas.

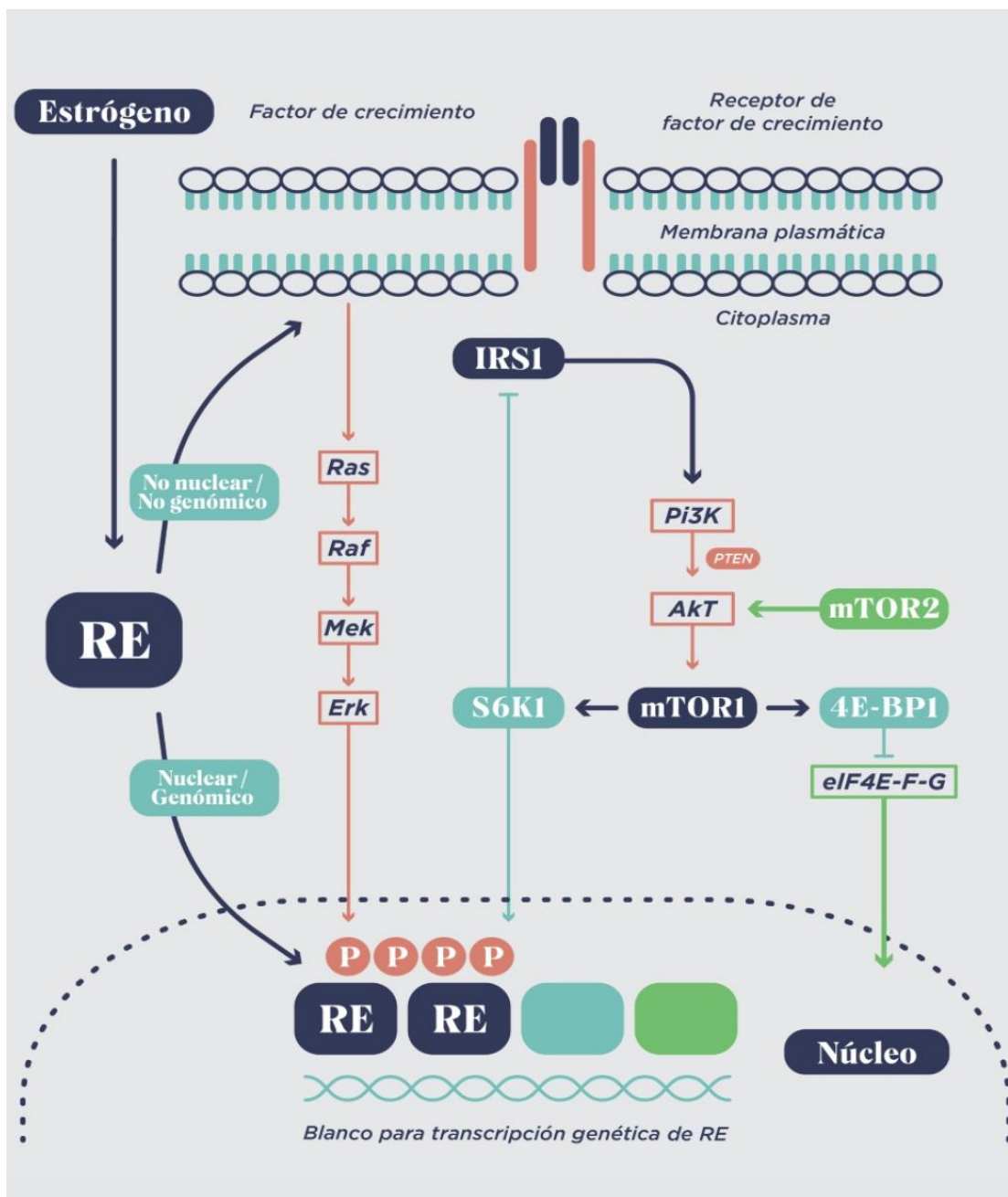


Figura 1. Vías de señalización estrogénica en el tejido endometrial.

Tratamiento endocrino evaluado en cáncer de endometrio

La expresión de los receptores hormonales de estrógenos y de progesterona ha demostrado relacionarse de forma directa con la supervivencia de esta enfermedad¹⁵, y a la vez que posibilita ampliar las opciones terapéuticas dirigidas a la modulación de estos receptores. Estas opciones de tratamientos anti hormonal son particularmente útiles en el contexto de la enfermedad metastásica o recurrente, ya que los efectos adversos de la quimioterapia con los agentes citotóxicos pueden alterar significativamente la calidad de vida de las pacientes afectadas¹⁶, en tanto que el tratamiento anti hormonal suele ser mejor tolerado a la vez que ofrece una alternativa ante las limitadas opciones terapéuticas en este contexto.

Se han explorado diferentes terapias a base de progestágenos, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, inhibidores de aromatasa, y análogos GnRH, todas con la intención de contrarrestar el estímulo estrogénico.

Grupos terapéuticos

1. Inhibidores de aromatasa

Dentro del arsenal terapéutico se ha evaluado la efectividad de los inhibidores de aromatasa. La aromatasa pertenece a la superfamilia del citocromo P450 y ha sido reconocida como una enzima fundamental para la conversión catalítica de andrógenos adrenales a estrógenos, por medio de reacciones de hidroxilación¹⁷. Se encuentra ubicada en el retículo endoplasmático de las células encargadas de la producción estrogénica periférica¹⁸. Esta enzima se caracteriza por estar presente en tejidos con alta avidéz por

los estrógenos, como lo son tejido mamario, el útero, la vagina, los huesos, el cerebro y el endotelio vascular, de esta forma proporciona una secreción autocrina que permite los estímulos locales¹⁹, sin embargo los sitios de mayor producción de estrógenos varían según el estado menopáusico de la paciente. En las mujeres premenopáusicas se expresa fuertemente en los ovarios, o bien en la placenta durante la fase gestacional, sin embargo posterior a la menopausia, la síntesis se da principalmente a nivel extragonadal. El tejido adiposo se convierte en el principal sitio de expresión de esta enzima y por ende en el principal sitio de conversión, así como una de las fuentes más importantes de estrógenos circulantes en las mujeres posterior a la menopausia²⁰.

Con la intención de disminuir esta conversión extragonadal o periférica se han creado los inhibidores de aromatasa. En la actualidad han sido descritos 3 generaciones de este tipo de medicamentos²¹⁻²³, cada generación ha sido creada de manera que tenga una mayor especificidad por la enzima y a su vez con menos efectos adversos. La primera y segunda generación están en desuso en la práctica clínica actual por su perfil de toxicidad.

Son considerados inhibidores de aromatasa de tercera generación al Letrozol, Anastrozol y Exemestano, este último se caracteriza por ser un inhibidor esteroideo que crea una unión irreversible con la aromatasa. Como efecto de clase, estos medicamentos provocan de manera característica los siguientes efectos adversos: resequeza vaginal, pérdida de la libido, fatiga, artralgias, y pérdida de la densidad mineral ósea²⁴.

Existe evidencia que la modulación de esta vía hormonal podría tener un rol preponderante en el manejo del cáncer de endometrio metastásico o recurrente. Sobre todo si se realiza la selección adecuada de la paciente. Se ha propuesto como la candidata ideal aquella paciente con un tumor bien diferenciado así como la que cuenta con expresión de receptores hormonales en el tejido tumoral²⁵.

2. Inhibidores del receptor estrogénico

Se han evaluado otras formas de alterar el estímulo hormonal y así disminuir el efecto estrogénico mediante la inhibición del receptor estrogénico tal como el fulvestrant. Al ser un análogo del 17 Beta estradiol, inhibe de forma competitiva el receptor de estrógenos bloqueando la unión del estradiol al mismo²⁶, su estructura química es distinta a la de los moduladores selectivos del receptor de estrógenos y comparado con esos últimos se ha demostrado distintas afinidades por el receptor: el fulvestrant tiene una afinidad es hasta un 89% superior a la afinidad del mismo estradiol, el tamoxifeno tiene una afinidad de 2.5% más en comparación con el estradiol²⁷.

Dentro del mecanismo de acción del fulvestrant también logra formar el dímero receptor de estrógenos-fulvestrant el cual se interioriza al núcleo y bloquea la transcripción, inhibiendo la señalización hormonal y generando una regulación a la baja de la expresión de receptores de estrógenos y de progesterona²⁸. Se considera un anti- estrógenos puro, ya que no se han descrito que ejerza efectos agonistas sobre algún tejido²⁹.

3. Moduladores selectivos del receptor de estrógenos

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos son agentes farmacológicos sintéticos, no esteroideos con capacidad de unirse a los receptores estrogénicos³⁰ y de esta forma buscan detener el efecto proliferativo. Dentro de esta clase terapéutica se incluyen medicamentos como: Tamoxifeno, Raloxifeno y Arzoxifeno.

Este grupo terapéutico se caracteriza por tener distintos tipos de estímulo sobre los receptores estrogénicos según el tejido donde se encuentren expresados, debido a que el receptor de estrógenos presenta dos subtipos: alfa y beta; según sea la interacción del modulador selectivo con estas subunidades así será el efecto del modulador sobre cada

distinto tejido ³¹ . Lo anterior explica los efectos agonistas sobre algunos tejidos y antagonistas en otros.

Los receptores de estrógenos tipo alfa se encuentran expresados en el tejido mamario, útero y vagina, mientras que los receptores tipo beta se encuentran en mayor cantidad en sistema nervioso central, sistema cardiovascular, pulmones, hueso y riñones.³² En el endometrio predomina la expresión de receptores alfa que promueven la proliferación mediada por los estrógenos; se han propuesto teorías en las cuales los receptores beta tienen una función moduladora sobre la acción de los receptores alfa y la pérdida de esta homeostasis se ha relacionado con la carcinogénesis dependiente de estrógenos en este tejido.³³ Debido a que se expresan en distintos tejidos, los moduladores selectivos de dichos receptores se han estudiado en otras patologías como en cáncer de mama en donde, gracias a su efecto antagónico son útiles en el tratamiento adyuvante ³⁴, o bien como tratamiento en osteoporosis por su efecto en tejido óseo.

4. Progestágenos

En el tejido endometrial, los progestágenos tienen un rol clave antagonizando el estímulo proliferativo dado por los estrógenos así como favoreciendo a la diferenciación celular ³⁵ .

La expresión de los receptores de progesterona en el tejido endometrial neoplásico se ha relacionado con una mejor respuesta al tratamiento ³⁶, así como una menor frecuencia en de las recurrencias ³⁷ .

Se han descrito 2 isoformas de este receptor: PR-A y PR-B; las cuales pueden ser identificadas por inmunohistoquímica ³⁸ . De manera experimental se ha demostrado que cada una de las isoformas del receptor al unirse a la progesterona tienen un grado de inhibición distinto, en donde los PR-B inducen a una inhibición casi completa del crecimiento celular mientras que la isoforma PR-A provee una inhibición del 50% ³⁹ .La inhibición en el crecimiento y en la capacidad de invasión mediado por los progestágenos

está dado por la regulación de genes, como el que codifica para la ciclina D1⁴⁰. Han sido estudiadas múltiples vías por las cuales los progestágenos inhiben el crecimiento celular, otra de ellas es el aumento de la proteína FOXO1, que a través de PR-B promueve el arresto del ciclo celular e induce a apoptosis⁴¹. El efecto fisiológico de los progestágenos se ve alterado en el tejido neoplásico ya que se da una disminución del tejido estromal del endometrio, el cual es altamente sensible al estímulo de la progesterona y favorece a que se puedan dar los efectos antiproliferativos⁴².

Esta modulación de la proliferación celular a nivel de endometrio ha permitido estudiar este grupo terapéutico como una opción para las pacientes con cáncer de endometrio metastásico o recurrente desde la década de los ochentas. Tomando en cuenta que como efectos secundarios de estos medicamentos, en general, se han visto relacionados con un aumento en la incidencia de eventos trombóticos, edema peripalpebral y aumento en el apetito¹⁶.

5. Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas actúan a nivel adenohipofisario, estimulando la síntesis y liberación de gonadotropinas, como lo son la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante de folículo (FSH) de manera inicial. Este estímulo por retroalimentación negativa inhibe la producción de hormonas a nivel del hipotálamo y de esta forma se bloquea el eje hipotálamo- hipófisis- gónada. El efecto anteriormente descrito es lo que se ha denominado castración farmacológica.¹⁶

Además la acción directa que ejerce sobre el tejido endometrial fue analizada en modelos in vitro por Kleinman, quien demostró la inhibición de crecimiento celular así como la inducción a la apoptosis en células de carcinoma endometrial⁴³⁻⁴⁴. Inclusive se han

descrito receptores específicos para LHRH y para los fármacos análogos en el tejido neoplásico endometrial que se cree tienen relación con estos efectos.

Dentro de los agonistas del GnRH que se han estudiado en el tratamiento del cáncer de endometrio recurrente se encuentra la triptorelina y el leuprolide.

En la figura 2 se presenta de manera gráfica el eje hipotálamo, hipófisis, ovario y como a través de los distintos grupos terapéuticos previamente desarrollados se logra modularlo con intención de disminuir los niveles de estrógenos que promueven la proliferación del tejido endometrial.

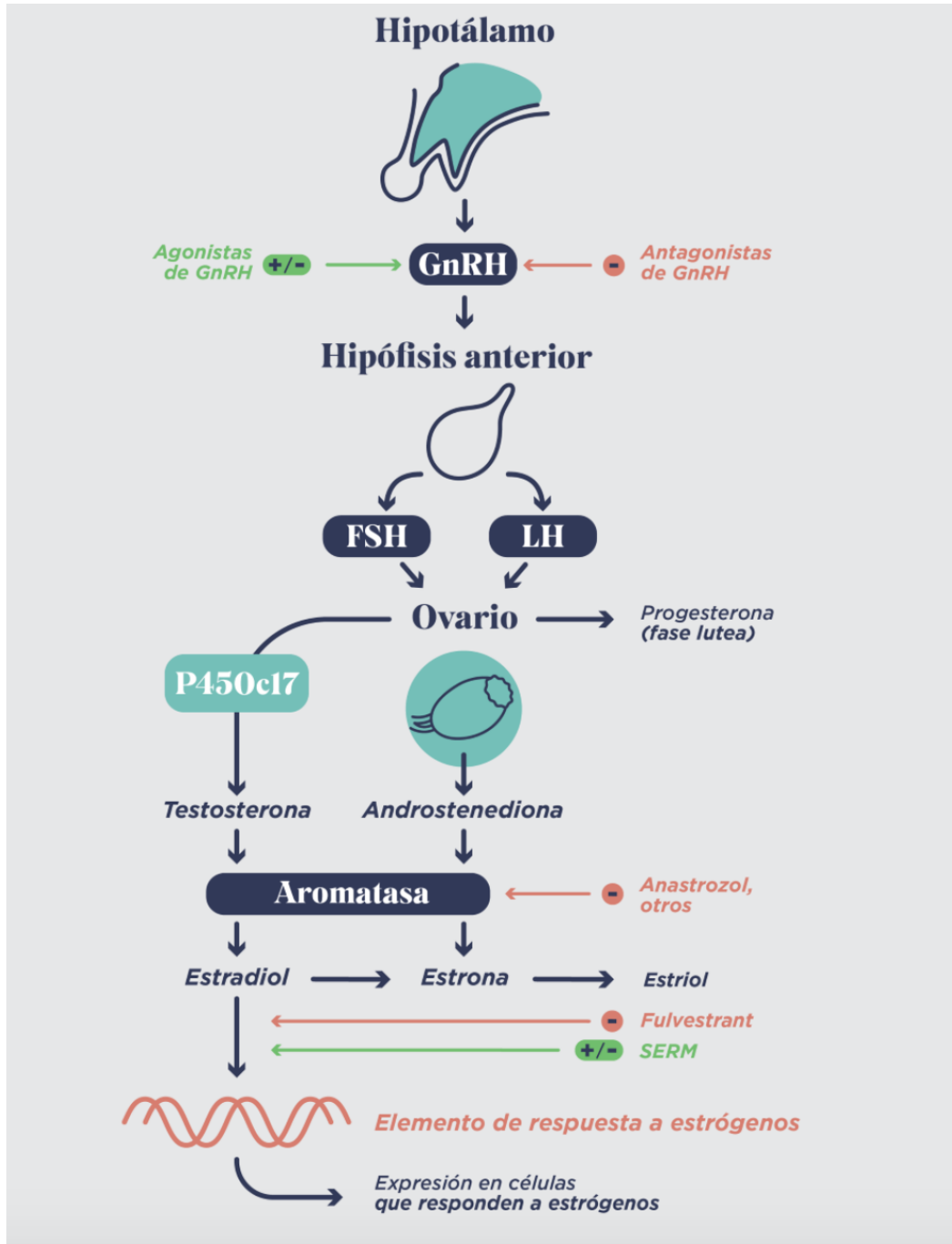


Figura 2. Eje Hipotálamos-Hipófisis-Gónada y la interacción con los grupos terapéuticos

Capítulo 2

Justificación

El cáncer de endometrio frecuentemente es diagnosticado en estadios tempranos o localmente avanzados. Se ha documentado que alrededor del 90% de las pacientes a las cuales se les confirma esta patología y son tratadas con cirugía oncológica tendrán tasas de supervivencia a 5 años superiores al 70%. El riesgo de desarrollar recurrencia de la enfermedad ha sido relacionado no solamente con el estadio inicial de la enfermedad sino también con las características propias del tumor y de la paciente. Las opciones de tratamiento al momento de la recurrencia son limitadas. En caso de que no se pueda someter nuevamente a una intervención quirúrgica o a radioterapia definitiva, el panorama es menos alentador ya que la enfermedad debe de ser considerada incurable. Por otra parte un grupo más pequeño de paciente debutarán con enfermedad metastásica lo cual tiene un impacto negativo en la supervivencia.

El tratamiento sistémico ha sido considerado la mejor opción para el manejo del cáncer de endometrio recurrente o metastásico. En la actualidad la quimioterapia es una de las modalidades de tratamiento más utilizadas en este contexto, sin embargo no es la única. Se han explorado otras opciones como la terapia endocrina, tanto como una monoterapia o en combinación con otros tipo de fármacos como citotóxicos, inhibidores de mTOR, e inhibidores de kinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4/6.

Tomando en cuenta que por el perfil epidemiológico de la enfermedad la mayoría de las mujeres afectadas serán adultas mayores con alta prevalencia de comorbilidades, los agentes citotóxicos podrían tener una desfavorable relación riesgo/beneficio, por lo que es relevante analizar otras alternativas terapéuticas para el cáncer de endometrio tal como los agentes endocrinos.

Capítulo 3

Propósito del estudio

1. Objetivos

- Resumir la evidencia actual de la actividad terapéutica del tratamiento anti hormonal en cáncer de endometrio metastásico o recurrente.
- Sintetizar los resultados, en términos de sobrevida libre de progresión, respuesta objetiva y toxicidad, de los tratamientos endocrinos evaluados en cáncer de endometrio avanzado.

2. Pregunta de Investigación

- ¿Cuál es la eficacia del tratamiento anti hormonal exclusivo , evaluada en términos de respuesta objetiva, en comparación con otros tipos de terapia oncoespecíficas en las pacientes con cáncer de endometrio metastásico o recurrente?

Capítulo 4

Metodología

1. Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática enfocada en la evidencia del beneficio y seguridad de los tratamientos endocrinos en el manejo del cáncer de endometrio, bajo las especificaciones de las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses guidelines).

2. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: Cochrane database of Systematic Review, EMBASE y PubMed.

Los términos claves utilizados para la búsqueda fueron de manera global “endometrial neoplasm” , en búsqueda de resultados ya publicados se buscaron las siguientes variables: “progression-free survival” , “Response evaluation criteria in solid tumors” y para la búsqueda de las intervenciones a estudiar: “Tamoxifen”, “Raloxifene”, “Anastrozole”, “Letrozole”, “Exemestane”, “Fulvestrant”, “Megestrol acetate”, “Triptorelin Pamoate”, “Leuprolide”, “Goserelin” , “Medroxiprogesterone”

3. Selección de los estudios:

Criterios de inclusión

- Diseño de los estudios: Estudios clínicos fase II y III
- Idioma: Inglés
- Periodo de publicación: Desde 1 enero de 1990 hasta 30 de abril 2020
- Énfasis de los estudios clínicos: tratamientos endocrinos, ya sean en monoterapia o bien en combinación concomitante o secuencial con otros tratamientos hormonales exclusivamente, para el manejo del adenocarcinoma de endometrio metastásico o recurrente.
- Población: Mujeres mayores de 18 años, portadoras de cáncer de endometrio tipo adenocarcinoma.
- Se permitieron estudios en los cuales las pacientes hubieran recibido previamente tratamiento adyuvante con quimioterapia o radioterapia.

Criterios de exclusión

- Diseño de los estudios: Reportes de casos, reportes de series, revisiones sistemáticas, metanálisis, estudios clínicos fase I.
- Población: Pacientes portadoras de sarcomas del estroma endometrial u otros tipos histológicos distintos al adenocarcinoma.
- Se excluyeron pacientes que hubieran recibido previamente tratamiento antihormonal
- No fueron incluidos estudios que utilizaran tratamientos antihormonales en combinación con otro tipo de fármacos como quimioterapia, inhibidores de mTOR, así como inhibidores de kinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4/6.

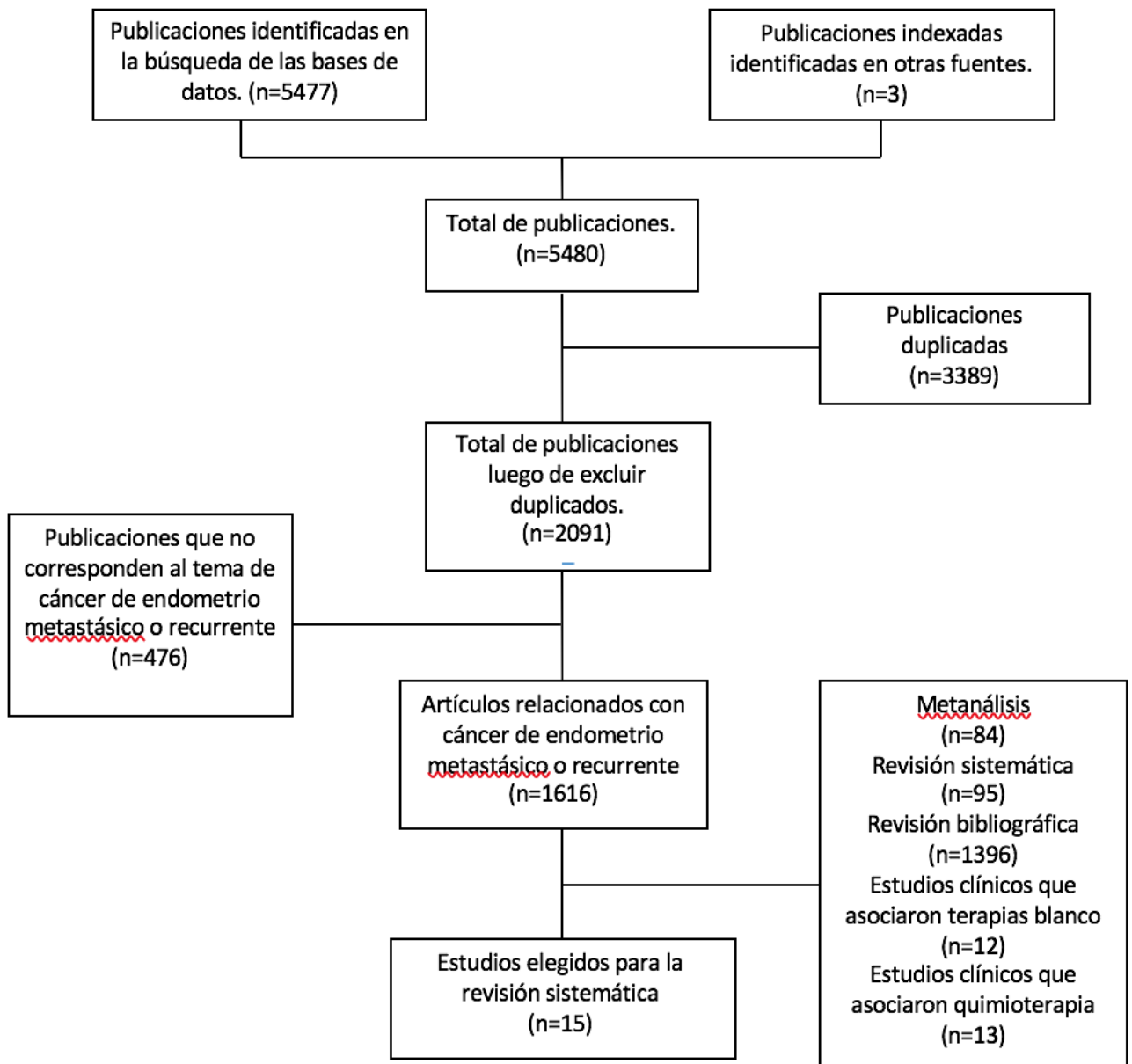


Figura 3. Selección de Estudios

4. Extracción de los datos

La búsqueda de los artículos fue realizada por los investigadores Melissa Rodríguez M y Allan Ramos E. de manera individual. Los estudios elegibles de esta búsqueda fueron leídos en su totalidad por ambos autores para poder seleccionar los que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados. Las discrepancias en la selección de los estudios fueron resueltas por el investigador Juan Pablo Molina H.

Los autores compartieron criterios y establecieron un consenso en la interpretación de los resultados de los estudios. Se identificaron los resultados de cada una de las intervenciones farmacológicas con respecto a la tasa de respuesta, sobrevida libre de progresión, sobrevida global y toxicidad.

La tasa de respuesta fue evaluada en los estudios analizados por medio de RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumor*) y las toxicidades fueron estratificadas según *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*.

Además se recolectaron datos clinicopatológicos de las poblaciones incluidas en cada estudios, tales como grupo etario, subtipos histológicos, grado histológico, estatus de receptores hormonales, estadio clínico al momento del inicio del tratamiento y tratamientos recibidos previamente.

Los datos extraídos fueron organizados en tablas diseñadas para esta revisión, para poder sintetizar la información relevante de cada estudio de forma comparativa. Estas tablas incluyeron tipo de diseño del estudio, población analizada, intervención y resultados.

5. Calidad metodológica de los estudios incluidos

La calidad metodológica que esta revisión, será evaluada por medio de la herramienta *Cochrane Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy* . Se llevará a cabo una validación interna por medio de la identificación de los *risk of bias* que surgieron de cada uno de los estudios evaluados por parte de los investigadores, estos posteriormente fueron discutidos por el grupo de investigadores y de esta forma se tomó una decisión en

consenso de los riesgos específicos de cada estudio y de la calidad de los mismo.

6. Análisis Estadístico

Se determinó la heterogeneidad de los estudios por medio del calculo de la formula de I^2 . Con la intención de estimar el porcentaje de variabilidad que podrían presentar los resultados de una determinada intervención por la heterogeneidad de la muestra per se. La heterogeneidad calculada con esta fórmula con un resultado mayor a 75% se consideró sustancialmente alta. El análisis estadístico se realizó utilizando el software Review Manager 5.3 desarrollado por Cochrane.

Capítulo 5

Resultados

Inhibidores de aromatasas: PARAGON-ANZGOG 0903⁴⁵, GOG 168⁴⁶, Ma et al.⁴⁷, Lidemann et al.⁴⁸

1. Estudio PARAGON-ANZGOG 0903⁴⁵

El estudio PARAGON-ANZGOG 0903⁴⁵, evaluó el uso de anastrozol en distintos tumores ginecológicos que expresaran el receptor de estrógenos o de progesterona. Los siguientes resultados son los correspondientes a la cohorte de tumores de endometrio. Este estudio fase II, prospectivo multicéntrico, de un solo brazo evaluó 82 pacientes con cáncer de endometrio metastásico o recurrente, el cual tuviera una expresión por inmunohistoquímica de al menos 10% de receptores de estrógenos o bien de receptores de progesterona. Además se consideró como criterio de inclusión que las pacientes fuesen postmenopáusicas, tuviesen enfermedad medible según criterios de RECIST 1.1, y con una expectativa de vida mayor a 3 meses. Se excluyeron aquellas pacientes que estuvieran en tratamiento de reemplazo hormonal.

El objetivo general de este estudio tipo *basket* fue conocer la tasa beneficio clínico del uso de anastrozol, a la dosis de 1 mg vía oral por día. Dicho beneficio fue evaluado por medio de la respuesta clínica que tuviesen estos tumores, considerando beneficio clínico aquellas pacientes que tuvieran respuesta completa o enfermedad estable. Los objetivos secundarios que fueron evaluados fueron la supervivencia libre de progresión, la duración de la respuesta, la calidad de vida y la toxicidad del tratamiento. La calidad de vida fue valorada por medio de la escala QLQ-C30 mientras que la toxicidad fue evaluada por la escala de FACT-ES.

De las 82 pacientes incluidas en la investigación, la edad promedio fue de 68 años, la mitad de las pacientes había recibido quimioterapia previamente en el contexto de una adyuvancia y hasta un 67% de las pacientes habían recibido radioterapia. De las pacientes que habían recibido algún tratamiento adyuvante, posterior a la cirugía inicial hasta un 50% de ellas tuvieron un intervalo libre de tratamiento mayor a 12 meses, antes de que ameritaran iniciar un tratamiento por recurrencia de su enfermedad. El impacto del tratamiento fue evaluado a los tres meses de haberse iniciado y para ese momento 36 pacientes habían tenido beneficio clínico, esto representa un beneficio del 44% (95% CI 34-55%). Además se obtuvo un 7% de pacientes con respuesta parcial (95% CI 3-15%). No se logró identificar en este estudio que la obesidad o el sobrepeso fuesen un factor determinante que modificara el beneficio clínico de las pacientes ($p=0.603$) La supervivencia libre de progresión fue de 3.2 meses (95% CI 2.8-5.4 meses). Se observó que las pacientes con un intervalo mayor a 12 meses desde su tratamiento adyuvante tuvieron supervivencias libres de progresión mayores. Al evaluar la toxicidad del tratamiento se consideró bien tolerado; solamente un 7% de las pacientes tuvieron efectos adversos grado 3, y el principal de ellos fue la fatiga, no se reportaron efectos adversos grado 4.

Únicamente 79 pacientes participaron en la evaluación de calidad de vida, el impacto más significativo fue reportado después de los dos primeros meses de tratamiento. El beneficio clínico se asoció con una mejoría clínicamente significativa en la calidad de vida de las pacientes.

2. Estudio GOG 168⁴⁶

El Grupo de Ginecología Oncológica, *Gynecologic Oncology Group (GOG 168⁴⁶)*, publicó en el año 2000 estudio fase II que buscaba estimar la actividad terapéutica y la toxicidad del anastrozol, en las pacientes con cáncer de endometrio metastásico o recurrente. En total

fueron evaluadas 23 pacientes en este estudio, para el cual se consideró como criterio de inclusión la presencia de enfermedad medible. No se permitió el uso de quimioterapia previa ni más de una línea de tratamiento hormonal y aquellas pacientes que hubieran recibido radioterapia debían de tener un periodo de al menos 6 semanas desde terminado el tratamiento. La expresión del receptor estrogénico no representó un criterio de selección para las participantes.

La población estudiada tenía una edad promedio entre 71 a 80 años , hasta un 39% de las pacientes presentaban tumores tipo endometrioides y más de la mitad de las pacientes tenían tumores recurrentes y solamente el 35% de las pacientes debutaron con enfermedad metastásica.

Las pacientes fueron expuestas al tratamiento con anastrozol, 1 mg cada día, sin un brazo comparador. Dos pacientes obtuvieron una respuesta parcial, lo que correspondió a un 9% de beneficio clínico (90% CI 3%-23%). Estas pacientes tuvieron una duración de la respuesta de 13 y 18 meses respectivamente, a la vez cabe destacar que ambos eran tumores grado 2. Otras 2 pacientes adicionales presentaron estabilidad de su enfermedad. Ninguna de las pacientes reclutadas en este estudio con tumores grado 3 tuvieron algún tipo de respuesta.

La sobrevida libre de progresión reportada por este estudio fue de 1 mes.

Se estimó de este estudio una tasa de respuesta del 14.8% al recibir el tratamiento con anastrozol. El grupo investigador a cargo del proyecto concluyó que la actividad del anastrozol es mínima en una población no seleccionada . En lo referente a la toxicidad del tratamiento, una paciente presentó trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar después de 9 semanas de tratamiento y dos pacientes tuvieron edema grado 1 como efecto adverso.

3. Estudio de Ma et al.⁴⁷

El letrozol también ha sido evaluado, como tratamiento del cáncer de endometrio recurrente o metastásico.

Ma et al.⁴⁷ desarrollaron un estudio clínico, para valorar la actividad del letrozol en las pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente. Este estudio fase II reclutó pacientes entre enero del 2000 y mayo del 2001 y fue desarrollado en varios centros tanto de Canadá y Alemania. Se consideraron elegibles aquellas pacientes con cáncer de endometrio estadio clínico IV o recurrente con enfermedad incurable. Las únicas histologías permitidas en este estudio fueron el adenocarcinoma o el carcinoma adenoescamoso. No se permitieron pacientes con exposición a quimioterapia de primera línea para enfermedad metastásica, sí se permitió que hubieran recibido adyuvancia, con la salvedad de haber transcurrido un periodo libre de tratamiento de al menos 4 semanas desde el final de la misma. Se consideró como criterio de exclusión el haber recibido previamente inhibidores de aromatasa y tamoxifeno y la presencia metástasis a sistema nervioso central.

Las pacientes fueron tratadas con letrozol 2.5 mg vía oral cada día de manera continua, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta fue evaluada a las 12 semanas, y los objetivos primarios del estudio fueron respuesta objetiva y toxicidad, esta última evaluada según *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* versión 2.0. La duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión fueron establecidos como objetivos secundarios.

Fueron evaluadas un total de 32 pacientes, y se documentó una supervivencia libre de progresión de 3.9 meses, y una supervivencia global de 8.8 meses. Los resultados con

respecto a la respuesta clínica del tumor mostraron que 11 pacientes tuvieron enfermedad estable, 2 pacientes tuvieron respuesta parcial y 1 de ellas respuesta completa. De manera global la tasa de respuesta fue de un 9.4% (95% CI 2-25%).

En este estudio no hubo efectos adversos grado 4 reportados, y solamente una paciente presentó trombosis venosa profunda catalogada como un efecto adverso grado 3. El resto de las participantes tuvieron síntomas vasomotores grado 1 o 2, así como fatiga, la cual fue el principal efecto adverso que se presentó hasta en el 56% de las pacientes evaluadas.

4. Estudio de la Sociedad Nórdica de Ginecología Oncológica, Lidemann et al.⁴⁸

Dentro del grupo de los inhibidores de aromatasa de tercera generación se han expuesto en los estudios presentados previamente la actividad terapéutica de los inhibidores reversibles, pero estos no son los únicos que han sido estudiados, la sociedad nórdica de ginecología oncológica (NGSO) realizó un estudio fase II en el que buscaba evaluar la eficacia del exemestano, inhibidor de aromatasa irreversible, como tratamiento para el cáncer de endometrio metastásico.⁴⁸

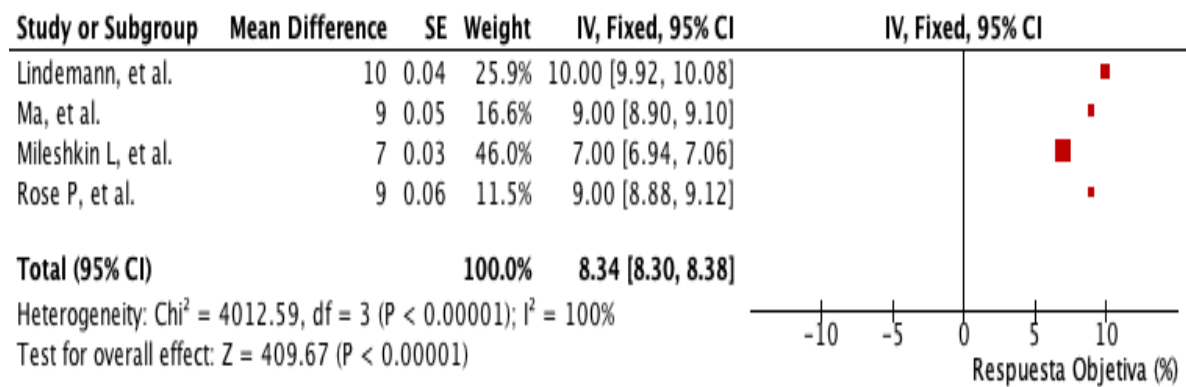
Este estudio dirigido por Lidemann et al. seleccionó pacientes con cáncer de endometrio de tipo endometroide estadio clínico III-IV o recurrente. En caso de ser tumores recurrentes debían de tener al menos un sitio de enfermedad medible, confirmación histológica de la recurrencia y al menos un mes de tiempo libre de tratamientos. En este estudio se incluyeron pacientes independientemente de su expresión de receptores hormonales. Se expusieron las pacientes al tratamiento con exemestano 25 mg vía oral cada día de manera continua. Para la evaluación de la respuesta se usaron los criterios de RECIST 1.0 y las toxicidades fueron estratificadas por National Institute Common Toxicity Scale versión 2.0.

Los objetivos de tasa de respuesta y la supervivencia tanto global como libre de progresión fueron evaluados en dos subgrupos según la expresión de receptores hormonales. En total se evaluaron 51 pacientes, de las cuales 40 de ellas tenían expresión de receptores de estrógenos y progesterona. En el subgrupo de las pacientes con expresión de receptores hormonales la tasa de respuesta fue de un 10%, sin embargo es importante destacar que ninguna paciente con ausencia de receptores hormonales tuvo respuesta clínica. Al comparar los resultados de supervivencia también se notaron diferencias importantes. La supervivencia libre de progresión en el grupo con expresión de receptores hormonales fue de 3.8 meses (95 % CI 0.7-6.9 meses) mientras que en el grupo comparador fue de 2.6 meses (95 %CI 2.1-3.1 meses). En lo referente a la mediana de supervivencia global la diferencia fue de 7.2 meses a favor del grupo de las pacientes con expresión de receptores de estrógenos y progesterona.

El tratamiento fue bien tolerado. La mayoría de efectos adversos reportados fueron grado 1 o 2 tanto en toxicidades hematológicas como no hematológicas y la principal toxicidad grado 3 o 4 fue la anemia, la cual se presentó hasta en el 53.8% de los casos.

En la figura 4 se muestra de manera gráfica como las tasas de respuestas con los inhibidores de aromatasa son cercanas al 10%, además se evidencia que a pesar de que se evaluó un mismo grupo terapéutico la heterogeneidad de los estudios incluidos es muy alta.

Figura 4 Efecto combinado sobre la respuesta objetiva de los inhibidores de aromatasa.



Inhibidor del receptor estrogénico, Fulvestrant: Emons et al.⁴⁹, Covens et al.⁵⁰

5. Estudio de Emons et al.⁴⁹ (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie)

El perfil terapéutico del fulvestrant en el contexto del cáncer de endometrio metastásico, fue estudiado por un grupo investigador alemán dirigido por G. Emons⁴⁹. En este estudio fase II se reclutaron pacientes entre diciembre del 2002 y abril del 2006 de 9 centros alemanes. Las pacientes debían de tener confirmación histológica del diagnóstico de cáncer de endometrio y para ser candidatas al estudio, debían presentarse con un estadio clínico IV B o con la presencia de un tumor recurrente. El haber recibido radioterapia al sitio de metástasis no se consideró un criterio de exclusión, siempre y cuando el tiempo transcurrido fuese mayor a 4 semanas. Fueron excluidas aquellas pacientes con metástasis a cerebro, pulmón e hígado.

El objetivo principal fue evaluar la tasa de respuesta (respuesta completa más respuesta parcial). En total se incluyeron 35 pacientes las cuales fueron sometidas a un protocolo de fulvestrant 250 mg intramuscular cada 4 semanas. En esta población se obtuvo una tasa de respuesta del 15.4%. La median de supervivencia libre de progresión fue de 3.1 meses (95 % CI 2.6-6.5 meses) y la mediana de supervivencia global fue de 16.7 meses (95% CI 8.6-44.4 meses).

El perfil de toxicidad demostró que solamente 7 de las 35 pacientes presentaron alguna toxicidad grado 4, siendo el principal efecto adverso la presencia de náuseas hasta en un 11.4% de la población.

6. Estudio de Covens et al.⁵⁰

Otra investigación de diseño similar al previo fue el desarrollado por Covens et al.⁵⁰, en este estudio fase II, el reclutamiento tuvo un plazo de 4 años y en total fueron consideradas candidatas 67 pacientes, se evaluó la expresión de receptores hormonales por medio de inmunohistoquímica en las lesiones metastásicas o recurrentes. Se permitieron pacientes que hubieran recibido tratamiento con intención curativa y que posterior a 4 semanas de terminado el tratamiento tuvieran datos de recurrencia. Se administró el medicamento Fulvestrant a una dosis de 250 mg intramuscular cada 28 días. El objetivo primario fue la tasa de respuesta.

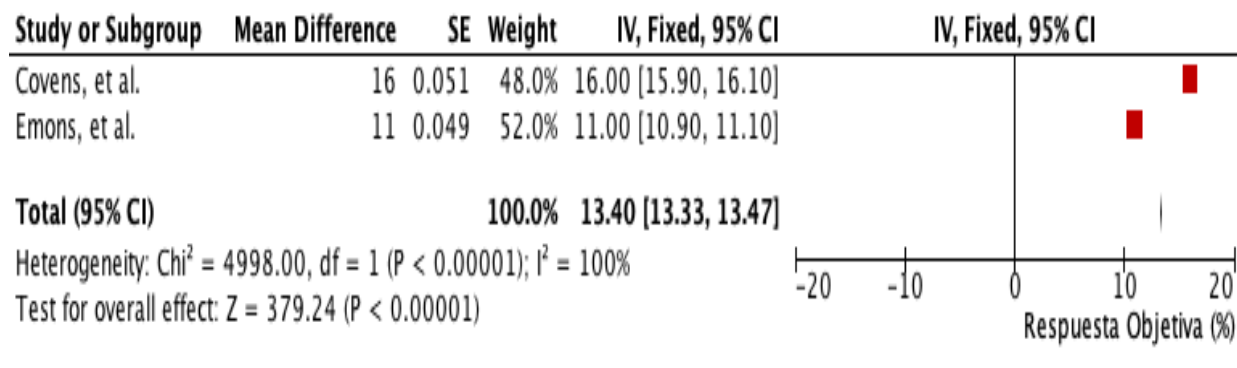
De las 31 pacientes con expresión de receptores de estrógenos que fueron analizadas, el 3% obtuvo una respuesta completa, el 13% una respuesta parcial y el 29% mantuvieron enfermedad estable. En contraste con las 22 pacientes sin expresión de receptores hormonales de las cuales ninguna se obtuvo una respuesta completa y solamente 18% mantuvieron enfermedad estable. Estas tendencias se mantuvieron al valorar las supervivencias de las pacientes, ya que las pacientes con expresión de receptores de estrógenos tuvieron resultados superiores en términos de supervivencia libre de

progresión en comparación con sus contrapartes (9 meses vrs 2 meses). Similarmente, en términos de supervivencia global se reportaron hasta 26 meses de supervivencia para las pacientes con expresión de receptores estrogénicos, en tanto que las pacientes con ausencia de la expresión de receptores tuvieron una mediana de supervivencia de 3 meses.

En lo referente a la seguridad del tratamiento, el efecto adverso más serio reportado fueron los eventos tromboembólicos, los cuales fueron presentados en 3 pacientes, como toxicidad grado 3. Por otra parte otros efectos adversos comunes fueron la fatiga y la anemia, los cuales fueron catalogados como grado 1 cada uno de ellos.

Los resultados de los estudios presentados en este apartado fueron representados de manera gráfica en la figura 5 en donde se ilustran que las tasas de respuestas obtenidas fueron cercanas al 15%. Además se evidencia la alta heterogeneidad de los estudios incluidos.

Figura 5 Efecto combinado sobre la respuesta objetiva del inhibidor del receptor estrogénico.



Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos: GOG-81F⁵¹, McMeekin et al.⁵²

7. Estudio GOG-81F⁵¹

Tamoxifeno fue evaluado como tratamiento del cáncer de endometrio metastásico o recurrente, en estudio GOG 81-F dirigido por Thigpen⁵¹. En este ensayo 68 pacientes fueron elegibles para el estudio, todas ellas portadoras de cáncer de endometrio metastásico o recurrente, con confirmación histológica, sin necesidad de confirmación histológica de la presencia de receptores hormonales. Ninguna de las pacientes había recibido quimioterapia previamente.

El protocolo de tratamiento fue administrar 20 mg de tamoxifeno cada día de manera continua. Su objetivo principal fue evaluar la respuesta clínica objetiva del tumor.

El estudio reportó un 4% de pacientes con respuesta completa, 6% de pacientes con respuestas parciales, para una tasa de respuesta objetiva del 10% (90 CI 5.7%- 17.9%). Las medianas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión fueron de 8.8 meses (90% CI 7 meses -10.1 meses) y 1.9 meses (90% CI 1.7 meses- 3.2 meses) respectivamente.

Del análisis de los subgrupos, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global de las pacientes en relación con su estado funcional ($p < 0.001$) en donde la supervivencia global fue de 30.6 meses para las pacientes con ECOG 0 y de 9.7 meses y 2.5 meses para las pacientes con ECOG 1 y 2 respectivamente.

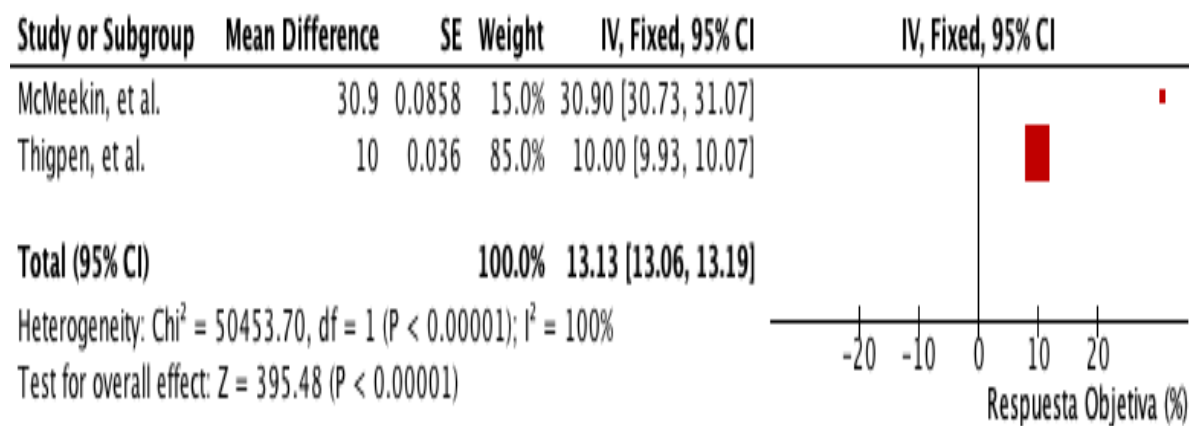
El principal efecto adverso reportado fue la toxicidad gastrointestinal, la cual fue reportada hasta en un 6% de las pacientes sometidas al tratamiento, quienes presentaron síntomas de náuseas y vómitos.

8. Estudio de McMeekin et al.⁵²

Estudio fase II, multicéntrico, prospectivo en el cual las pacientes con cáncer de endometrio metastásico o recurrente fueron sometidas a tratamiento con arzoxifeno 20 mg VO cada día, hasta progresión o toxicidad. Cabe destacar que este estudio permitió el uso de quimioterapia, radioterapia y progestágenos previo a la aletorización. Sin embargo, en caso de que la paciente ya hubiera sido expuesta a progestágenos se consideró “resistente a progestágenos” si la recurrencia se presentó durante los primeros 6 meses después de aplicada la última dosis. En total se evaluaron 29 pacientes. Se obtuvo una tasa de respuesta global del 31% (95% CI 15.3-50.8%), la cual consistió en una respuesta completa y ocho respuestas parciales. El beneficio clínico tomando en cuenta la enfermedad estable fue de 37.9%. Se reportó una mediana de supervivencia libre de progresión de 3.7 meses (95% CI 1.9-6.6 meses). Este estudio no tuvo efectos adversos grado 3-4 reportados. Las crisis vasomotoras grado 1 fueron reportadas en 3 pacientes.

Las tasas de respuesta obtenidas en los ensayos clínicos que usaron tamoxifeno como tratamiento del cáncer de endometrio avanzado se encuentran representadas de manera gráfica en la figura 6, la heterogeneidad entre ambos estudios fue determinada como alta después de que los ensayos clínicos y sus resultados fueran sometidos a análisis estadístico.

Figura 6 Efecto combinado sobre la respuesta objetiva del inhibidor del receptor estrogénico.



Progestágenos: Estudio GOG 81⁵³, Estudio GOG 121⁵⁴

Se ha estudiado el acetato de megestrol como tratamiento a base de progestinas, activo para el cáncer de endometrio metastásico y recurrente, además se ha investigado respecto a la dosis más efectiva así como la vía de administración adecuada para obtener las mejores tasas de respuesta, con una toxicidad aceptable.

9. Estudio GOG 81⁵³

El acetato de medroxiprogesterona oral fue evaluado como tratamiento para la enfermedad recurrente o avanzada, en su presentación oral. En la investigación dirigida por Thigpen et al.⁵³. En este ensayo fueron incluidas 324 pacientes, todas portadoras de cáncer de endometrio confirmado histológicamente con estadio clínico III-IV y cuya recurrencia no tuviera opción de ser tratada con cirugía o radioterapia. Ninguna paciente en este estudio había recibido radioterapia previamente.

Fueron evaluadas dos dosis distintas (200 mg y 1000 mg diarios). Las paciente fueron aleatorizadas en dos grupos de investigación según la dosis. El tratamiento se mantuvo de manera continua hasta toxicidad inaceptable o progresión. El objetivo principal fue la tasa de respuesta objetiva, y como objetivos secundarios se exploró la supervivencia global y libre de progresión. Un total de 299 pacientes fueron consideradas elegibles. En el subgrupo de pacientes que recibieron 200 mg diarios se reportó un 17% de sujetos con

respuesta completa y un 8% de participantes con respuesta parcial. En contraparte, en el subgrupo de pacientes que recibieron un régimen con una dosis mayor, se reportó un 9% de respuesta completa en las pacientes y un 6% de respuesta parcial. En lo referente a la tasa de respuesta, esta fue de 25% para el régimen de dosis baja y 16% para el régimen de dosis altas. En lo concerniente a la mediana de supervivencia libre de progresión, esta se reportó en 3.2 meses para las pacientes que emplearon dosis bajas vs 2.5 meses en el subgrupo tratado con dosis de 1000 mg diarios. La mediana de supervivencia global reportada fue de 11.1 meses versus 7 meses, a favor del subgrupo que empleó una dosis de 200 mg por día.

En términos de supervivencia en el análisis de subgrupos si se documentaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad de las pacientes. Aquellas con edades superiores a los 70 años tuvieron una mediana de supervivencia de 6.8 meses en comparación con aquellas menores a 60 años, cuya mediana de supervivencia fue de 9.8 meses ($p=0.021$). Otras variables que fueron evaluadas en supervivencia global que sí representaron una diferencia significativa fueron el estado funcional, ECOG 2 ($p<0.001$) y el grado histológico del tumor, grado 3 ($p<0.001$) así como la concentración de receptores de progesterona mayor a 50 fmol/mg.

10. Estudio GOG 121 ⁵⁴

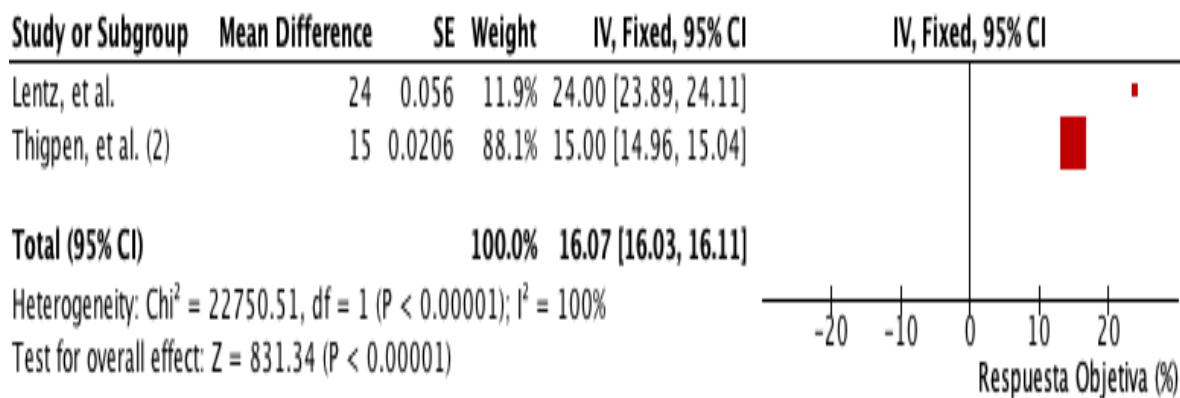
El ensayo GOG 121 fue un estudio fase II que exploró la actividad terapéutica del acetato de medroxiprogesterona a la dosis de 800 mg ⁵⁴. En esta investigación se incluyeron 58 pacientes, las cuales recibieron acetato de medroxiprogesterona a una dosis de 800 mg por día sin un grupo comparador. Se obtuvo una tasa de respuesta del 24% (95% CI 13.6% - 38.1%), correspondiente a un 11% de respuestas completas y 13% de respuestas parciales. La estabilidad de la enfermedad se obtuvo en 22% de las pacientes. La tasa de respuesta fue significativamente mayor en aquellas pacientes con tumores grado 1 en comparación con las portadoras de tumores con grado histológico 2 o superior ($p= 0.02$).

Las diferentes tasas de respuesta según el subtipo histológico no fueron estadísticamente significativas. La mediana de supervivencia global reportada en este análisis fue de 7.6 meses, en tanto que la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2.5 meses.

En términos de toxicidad, el compromiso metabólico fue lo característico en este estudio ya que se reportó ganancia de peso, grado 3 en 3pacientes (20%) e hiperglicemia grado 3-4 en otras 3 participantes. El efecto protrombótico de los progestágenos también se presentó dentro de las toxicidades, ya que 4 pacientes presentaron tromboembolismo pulmonar y 1 paciente presentó una trombosis trombosis arterial.

Los dos estudios que evaluaron progestágenos en monoterapia, reportaron tasas de respuesta que rondan el 20%, esto de ilustra en la figura 7.

Figura 7 Efecto combinado sobre la respuesta objetiva de los progestágenos



Combinación de tratamientos antihormonales: Estudio GOG 153⁵⁵, Estudio GOG 119⁵⁶

En miras de obtener un beneficio clínico mayor también se han explorado opciones en donde se combinan o bien se alterna el acetato de megestrol con tamoxifeno. La razón del uso de ambos medicamentos fue usar un componente estrogénico como lo es el tamoxifeno, esto porque previamente había sido demostrado que este estímulo favorece al aumento en la expresión de receptores de progesterona. Por lo que teóricamente el efecto del progestágeno debería de ser mayor.⁵⁷⁻⁵⁸

11. Estudio GOG 153⁵⁵

El ensayo GOG 153⁵⁵, evaluó el uso alternante de acetato de megestrol (80 mg vía oral dos veces al día por tres semanas) y tamoxifeno (20 mg vía oral por tres semanas). Un total de 56 pacientes fueron consideradas elegibles para este estudio. El objetivo primario fue la tasa de respuesta la cual fue del 27% (95% CI 17-38%). Un total de 12 pacientes obtuvieron una respuesta completa y 3 pacientes presentaron respuesta parcial. En términos de supervivencia este tratamiento demostró proporcionar a las pacientes una mediana de supervivencia libre de progresión de 2.7 meses, y una supervivencia global de 14 meses. Como efectos adversos se reportó el aumento de peso fue el efecto adverso más comúnmente reportado, 7 pacientes con ganancia de peso grado 1 y 5 pacientes lo presentaron en grado 2 y los eventos tromboticos fue identificada como la toxicidad más grave a la que se asoció a este tratamiento, con 2 pacientes que presentaron trombosis venosa profunda y 4 pacientes que se complicaron con un tromboembolismo pulmonar.

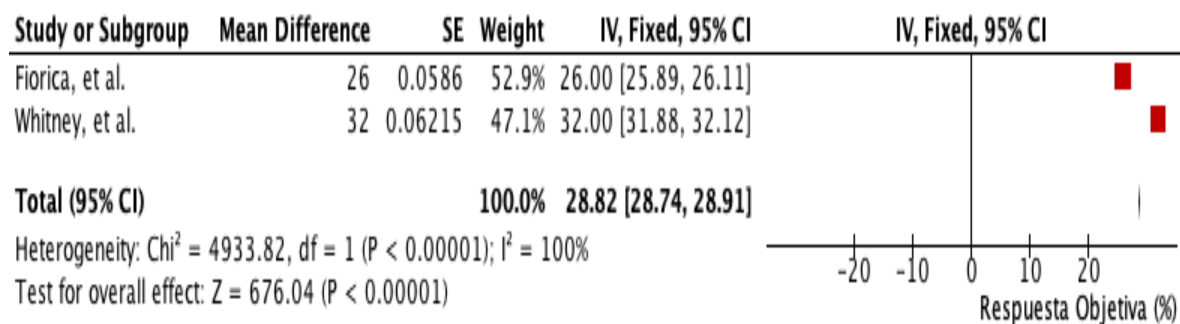
12. Estudio GOG 119 ⁵⁶

Whitney et al, en su estudio el GOG 119 ⁵⁶, propusieron un tratamiento combinado de medroxipogestersona 100 mg vía oral dos veces al día en asociación con tamoxifeno 20 mg vía oral dos veces al día, en donde se usaba cada uno de los medicamentos por una semana y luego se alternaban entre sí. Este esquema se mantuvo hasta progresión o toxicidad.

En este estudio fase II, 58 pacientes fueron analizadas. Un total de 33% (95% CI 21-46%) de las participantes tuvieron algún tipo de respuesta, 6 de ellas tuvieron una respuesta completa y 13 pacientes obtuvieron respuesta parcial. La mediana de supervivencia libre de progresión reportada en este estudio fue de 3 meses, en tanto que la mediana de supervivencia global fue de 13 meses. Se reportó un perfil de efectos adversos similar a los estudios evaluados previamente, estos efectos adversos serios (anemia en 4 pacientes, eventos embólicos en 5 pacientes y aumento de peso en 20 pacientes) se consideran secundarios al grupo terapéutico.

A manera de resumen se muestra en la figura 8 que las tasas de respuesta obtenidas con el tratamiento a base de progestágenos combinados con otras terapias endocrinas en el manejo del cáncer de endometrio, así como la alta heterogeneidad que presentan ambos estudios analizados.

Figura 8 Efecto combinado sobre la respuesta objetiva de tratamientos antihormonales en combinación



Agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas: Lhommé et al.⁵⁹, Covens et al.⁶⁰, Asbury et al.⁶¹

13. Estudio de Lhommé et al.⁵⁹

La triptorelina fue evaluada en un estudio realizado por la federación francesa anticáncer en el año 1998⁵⁹. En este estudio se administró una dosis de 3.75mg intramuscular cada 4 semanas a las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio metastásico o recurrente. El objetivo principal del estudio fue evaluar la tasa de respuesta. Se excluyeron del ensayo aquellas pacientes con metástasis a cerebro y aquellas sin criterios de enfermedad medible. Fueron incluidas pacientes que hubiesen recibido una línea de tratamiento así como pacientes que hubieran sido expuestas previamente a terapia hormonal con progestágenos. La tasa de respuesta fue de 8.7%. Del total de 25 pacientes analizadas, una tuvo respuesta completa, otra paciente tuvo respuesta parcia y 5 pacientes mantuvieron su enfermedad estable.

La mediana de supervivencia global estimada por este estudio para las pacientes recibiendo triptorelina fue de 7.2 meses, y mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.2 meses. Es importante resaltar que este tratamiento tuvo una adecuada tolerancia solamente se reportaron 4 pacientes con efectos adversos grado 1 (cefalea, astenia, alteración de pruebas de función hepática y prurito).

14. Estudio de Covens et al.⁶⁰

El leuprolide fue evaluado en un estudio fase II⁶⁰ que incluyó 25 pacientes que recibieron 7.5 mg de leuprolide cada 28 días hasta toxicidad o progresión. Ocho de las pacientes tratadas mantuvieron enfermedad estable por una mediana de 5 meses, trece pacientes progresaron durante el tratamiento y tres pacientes solamente lograron recibir la primera dosis del tratamiento por lo que no se pudo evaluar ningún tipo de respuesta en esas pacientes. Este estudio no logró demostrar que leuprolide tuviera alguna actividad terapéutica en el contexto de cáncer de endometrio recurrente.

15. Estudio de Asbury et al.⁶¹

La goserelina, es un medicamento con acción agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas. Su efecto farmacológico fue evaluado en el tratamiento del cáncer de endometrio metastásico y recurrente por el grupo de ginecología oncológica (GOG)⁶¹. 44 pacientes fueron sometidas al tratamiento de goserelina 3.6 mg subcutáneo cada 4 semanas, todas las pacientes debían de tener confirmación histológica de su enfermedad recurrente o metatásica. En este estudio fueron considerados criterios de exclusión: el no tener enfermedad medible, haber más de una línea de tratamiento anti hormonal. El tratamiento fue administrado hasta que las pacientes presentaron toxicidad inaceptable (grado 3-4) o progresión de la enfermedad. La respuesta a la intervención

fue evaluada a las 12 semanas. Se reportaron 2 pacientes con respuesta completa (5%) y 3 pacientes con respuesta parcial (7%), la tasa de respuesta que se obtuvo en este estudio fue de un 11% (95% CI:4-27%). La mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global reportada por este estudio fue de 1.9 meses y 7.3 meses respectivamente. Los principales efectos adversos grado 3-4 provocados por el tratamiento fueron síntomas gastrointestinales (1 paciente), linfopenia y anemia (2 pacientes) y alucinaciones (1 paciente).

La figura 9 muestra como solo dos de los tres estudios analizados en este grupo terapéutico tuvieron un impacto en respuesta objetiva, además representa la alta heterogeneidad de los datos analizados.

Figura 9 Efecto combinado sobre la respuesta objetiva de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas

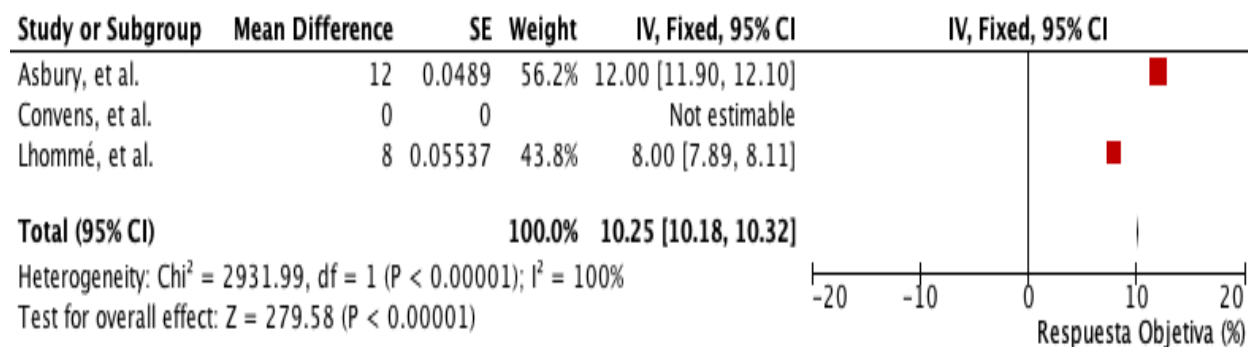


Tabla 1. Características clinicopatológicas de los estudios clínicos fase II de terapia endocrina como primera línea de tratamiento en cáncer de endometrio avanzado

Referencia	N	Intervención	Tipo de estudio	Población	Tratamientos previos	Edad	Estatus de Receptores hormonales	Subtipo histológico	Grado histológico	FIGO
Inhibidores de Aromatasa										
Mileskin L et al ⁴⁵ PARAGON trial – ANZGOG 0903	82	Anastrozol 1 mg vo cada día	Prospectivo Multicéntrico	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	50% quimioterapia previa 67% radioterapia previa	36-89 años	ER+/PR- 33% ER+/PR+ 62% ER-/PR+ 5%	No reporta subtipo histológico	Grado 1 25% Grado 2 39% Grado 3 29% Se desconoce 7%	FIGO I 33% FIGO II 16% FIGO III 26% (Recurrente75%) FIGO IV 18% Desconocido 7%
Rose P et al ⁴⁶ GOG 168	23	Anastrozol 1 mg vo cada día	Prospectivo Multicéntrico	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	No más de una línea de tratamiento hormonal, no se permitía quimioterapia previa, Se permitía radioterapia previa.	50-90 años	No fue evaluado	Adenocarcinoma subtipo no reportado 4% Endometrioides 39% Adenocarcinoma con diferenciación escamosa 9% Seroso 22% Células claras 4% Escamoso 4%	Grado 2 39% Grado 3 61%	IV 35% Recurrente 65%

Referencia	N	Intervención	Tipo de estudio	Población	Tratamientos previos	Edad	Estatus de Receptores hormonales	Subtipo histológico	Grado histológico	FIGO
Ma et al ⁴⁷	32	Letrozol 2,5 mg vo cada día	Prospectivo Multicéntrico	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	No quimioterapia previa El único tratamiento anti hormonal permitido fueron progestinas Se permitió radioterapia concomitante para manejo de metástasis sintomáticas	39-91 años	86% ER+ 86% PR +			
Lindemann et al ⁴⁸	51	Exemestano 25 mg vo cada día	Prospectivo Multicéntrico	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	Se permitía la quimioterapia o la radioterapia previa	42-82 años	76.9% ER positivos 23.1% ER negativos	No reportan subtipos histológicos	Grado 1 13.5% Grado 2 46.2% Grado 3 36.5% Se desconoce 3.8%	FIGO I 42.3% FIGO II 13.5% FIGO III 25% (Recurrente 80.8%) FIGO IV 19.2%

Referencia	N	Intervención	Tipo de estudio	Población	Tratamientos previos	Edad	Estatus de Receptores hormonales	Subtipo histológico	Grado histológico	FIGO
Inhibidor del receptor estrogénico										
Emons et al. ⁴⁹	35	Fulvestrant 250 mg intramuscular cada 4 semanas	Prospectivo Multicéntrico	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	Se permitía radioterapia previa al sitio de metástasis	45-83 años	66% ER+/PR+ 2.8% ER+/ PR- 8.4 % ER+/PR desconocido 2.8% ER -/PR + 20% Desconocido el status hormonal.	Endometriode 71% Seroso 14% Mucinoso 3% Indiferenciado 3% Mixto/desconocido 9%	Grado 1 17% Grado 2 51% Grado 3 29% Se desconoce 3%	Recurrente 68% FIGO IV 17% Desconocido 24%

Referencia	N	Intervención	Tipo de estudio	Población	Tratamientos previos	Edad	Estatus de Receptores hormonales	Subtipo histológico	Grado histológico	FIGO
Covens et al. ⁵⁰	53	Fulvestrant 250 mg intramuscular cada 4 semanas	Prospectivo Multicéntrico	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	Se permitió quimioterapia y radioterapia adyuvante que hubiera recibido previamente	30-80 años	58% ER + 41% ER -	<p>Adenocarcinoma NOS 3% en el grupo de RE+ y 5% en el grupo RE -</p> <p>Células claras 3% en el grupo de RE+ y 0% en el grupo RE -</p> <p>Endometrioides 74% en el grupo de RE+ y 55% en el grupo RE -</p> <p>Mixto 10% en el grupo de RE+ y 5% en el grupo RE -</p> <p>Seroso 10% en el grupo de RE+ y 8% en el grupo RE -</p>	<p>Grado 1 10% en el grupo de RE+ y 36 % en el grupo RE -</p> <p>Grado 2 13% en el grupo de RE+ y 14 % en el grupo RE -</p> <p>Grado 3 32% en el grupo de RE+ y 64 % en el grupo RE -</p> <p>Se desconoce 7% en el grupo de RE+ y 5 % en el grupo RE -</p>	Recurrente 100% en el grupo de RE+ y 96 % en el grupo RE -

Referencia	N	Intervención	Tipo de estudio	Población	Tratamientos previos	Edad	Estatus de Receptores hormonales	Subtipo histológico	Grado histológico	FIGO
Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos										
Thigpen et al. ⁵¹ GOG-81F Trial	68	Tamoxifeno 20 mg vo cada día	Prospectivo	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	No se permitió quimioterapia previa	<50-89 años	No fue evaluado	Endometriode 40% Adenoescamoso 19% Adenocarcinoma NOS 16% Seroso papilar 9% Células claras 6% Mixto 6% Adenocarcinoma vellogandular 3% Escamoso 1%	Grado 1 19% Grado 2 31% Grado 3 50%	FIGO IV 19% Recurrente 81%
McMeekin et al. ⁵²	29	Arzoxifeno 20 mg vo cada día	Prospectivo Multicéntrico	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	Se permitió quimioterapia, radioterapia y progestágenos en contexto adyuvante	44-84 años	ER + 74% ER – 3% Se desconoce el estado de ER 21% PR + 65% PR – 15% Se desconoce el estado de PR 21%	Endometriode 97% Seroso papilar 3%	Grado 1 38% Grado 2 35% Grado 3 27%	FIGO IV 6% Recurrente 94%

Referencia	N	Intervención	Tipo de estudio	Población	Tratamientos previos	Edad	Estatus de Receptores hormonales	Subtipo histológico	Grado histológico	FIGO
Progestágenos										
Thigpen et al. ⁵³ GOG-81 Trial	29	MPA 200 mg vo cada día MPA 1000 mg vo cada día	Prospectivo Multicéntrico	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	No se permitió el uso previo de quimioterapia	50-80 años	No se reportó estatus de receptores hormonales según si expresión de IHQ, sino que según la concentración de receptores de estrógeno y progesterona medidos en el citosol celular.	Adenocarcinoma NOS Grupo 200mg/d 37% Grupo 1000 mg/d 35% Endometrioides Grupo 200mg/d 28% Grupo 1000 mg/d 26% Adenoescamoso Grupo 200mg/d 10% Grupo 1000 mg/d 15% Seroso papilar Grupo 200mg/d 11% Grupo 1000 mg/d 12% Adenoacantoma Grupo 200mg/d 3% Grupo 1000 mg/d 3% Células claras Grupo 200mg/d 5% Grupo 1000 mg/d 4% Mucinoso Grupo 200mg/d 1% Grupo 1000 mg/d 0%	Grado 1 Grupo 200mg/d 22% Grupo 1000 mg/d 17% Grado 2 Grupo 200mg/d 39% Grupo 1000 mg/d 36% Grado 3 Grupo 200mg/d 36% Grupo 1000 mg/d 46%	FIGO III Grupo 200mg/d 7% Grupo 1000 mg/d 4% FIGO IV Grupo 200mg/d 22% Grupo 1000 mg/d 23% Recurrente Grupo 200mg/d 71% Grupo 1000 mg/d 72%

								Mixto Grupo 200mg/d 1% Grupo 1000 mg/d 4% Velloglandular Grupo 200mg/d 4% Grupo 1000 mg/d 1% Escamoso Grupo 200mg/d 0% Grupo 1000 mg/d 1%		
Lentz et al. ⁵⁴ GOG 121 Trial	58	MPA 800 mg vo cada día	Prospectivo	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	No se permitió el uso previo de quimioterapia ni tratamiento anti hormonal	>60 – 89 años	No fue evaluado	Endometrioide 50% Adenocarcinoma NOS 7% Adenoescamoso 7% Seroso papilar 24% Células claras 7% Mixto 6% Escamoso 2% Células transicionales 2%	Grado 1 24% Grado 2 29% Grado 3 47%	No se reporta

Referencia	N	Intervención	Tipo de estudio	Población	Tratamientos previos	Edad	Estatus de Receptores hormonales	Subtipo histológico	Grado histológico	FIGO
Combinación de tratamientos antihormonales										
Fiorica et al. ⁵⁵ GOG 153 trial	56	Acetato de megestrol 80 mg vo bid por 3 semanas luego tamoxifeno 20 mg vo did por 3 semanas	Prospectivo	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	Se permitió radioterapia previa	40-86 años	No fue evaluado	Endometriode 56% Escamoso 16% Adenocarcinoma NOS 7% Seroso 7% Células claras 7% Mixto 7%	Grado 1 29% Grado 2 30% Grado 3 39%	FIGO III 2% FIGO IV 18% Recurrente 80%
Whitney et al. ⁵⁶ GOG 119 trial	58 pacientes	Acetato de megestrol 80 mg vo bid semanal u luego tamxifeno 20 mg vo bid semanal	Prospectivo Multicéntrico	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	Se permitió radioterapia previa	>50-81 años	No fue evaluado	Endometriode 53.3% Escamoso 1.7% Adenocarcinoma NOS 10% Seroso 23.3% Mixto 3% Vello glandular 1.7%	Grado 1 25% Grado 2 28.3% Grado 3 45% Desconocido 1.7%	FIGO IV 10% Recurrente 90%

Referencia	N	Intervención	Tipo de estudio	Población	Tratamientos previos	Edad	Estatus de Receptores hormonales	Subtipo histológico	Grado histológico	FIGO
Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas										
Lhommé et al. ⁵⁹	24 pacientes	Triptorelina 3.75 mg IM cada 4 semanas	Prospectivo	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	Se permitió radioterapia, quimioterapia y tratamiento hormonal con progestágenos previo	46- 85 años	No fue evaluado	Endometroide 44% Células claras 12% Seroso 16% Adenoescamoso 16%	Grado 1 6 pacientes Grado 2 6 pacientes Grado 3 4 pacientes Se desconoce 9 pacientes	FIGO I 52% FIGO II 32% FIGO III 8% FIGO IV 8%
Convens et al. ⁶⁰	25	Leuprolide 7.5 mg IM cada 4 semanas	Prospectivo	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	Se permitió radioterapia, quimioterapia y tratamiento hormonal con progestágenos previo	42-75 años	No fue evaluado	Adenocarcinoma 20 pacientes Adenoescamoso 3 pacientes Células claras 3 pacientes Mixto 1 paciente	Grado 1 6 pacientes Grado 2 9 pacientes Grado 3 10 pacientes	FIGO I 12 pacientes FIGO II 5 pacientes FIGO III 5 pacientes FIGO IV 3 pacientes
Asbury et al. ⁶¹	44	Goserelina 3.6 mg SC cada 4 semanas	Prospectivo	Cáncer de endometrio metastásico o recurrente	Se permitió radioterapia, quimioterapia y una línea de tratamiento hormonal previo	<50-81 años	No fue evaluado	Endometriode 54.5% Escamoso 18.2% Adenocarcinoma NOS 4.5% Seroso 7% Células claras 2.3% Mixto 6.8% Adenocarcinoma con diferenciación escamosa 11.4% Mucinoso 2.3%	Grado 1 18.2% Grado 2 31.8% Grado 3 50%	FIGO III 2.3% FIGO IV 6.8% Recurrente 90.9%

Tabla 2. Resultados de los estudios clínicos fase II de terapia endocrina como primera línea de tratamiento en cáncer de endometrio avanzado

Referencia	N	Intervención	Tasa de respuesta objetiva	SLP	SG	Toxicidad
Inhibidores de Aromatasa						
Mileshkin L et al ⁴⁵ PARAGON trial ANZGOG 0903	82	Anastrozol 1 mg vo cada día	No se reportaron respuestas completas Respuesta parcial 7% Respuesta objetiva 7% Enfermedad estable 37%	3.2 meses	No se reportó	7% Fatiga grado 3
Rose P et al ⁴⁶ GOG 168	23	Anastrozol 1 mg vo cada día	No se reportaron respuestas completas Respuesta parcial 9% Respuesta Objetiva 9% Enfermedad estable 8.6%	1 mes	6 meses	1 paciente TEP 2 pacientes edema grado 1

Ma et al ⁴⁷	32	Letrozol 2,5 mg vo cada día	3% Respuesta Completa 6% Respuesta Parcial Respuesta Objetiva 9% 34% Enfermedad Estable	3.9 meses	8.8 meses	1 paciente TVP 56% de las pacientes fatiga grado 1-2
Referencia	N	Intervención	Tasa de respuesta	SLP	SG	Toxicidad
Lindemann et al ⁴⁸	51	Exemestano 25 mg vo cada día	En la población RE + (n=40) 5% Respuesta Completa 5% Respuesta Parcial 10% Respuesta Objetiva 25% Enfermedad Estable En población RE- (n=11) Ninguna paciente tuvo respuesta	3.1 meses	10.9 meses	3 pacientes TVP (5.8%) Anemia grado 3-4 en 53.8%

Inhibidor del receptor de estrógenos						
Emons et al. ⁴⁹	35	Fulvestrant 250 mg intramuscular cada 4 semanas	11% Respuesta Parcial 11% Respuesta Objetiva 22% Enfermedad Estable	3.2 meses	16.7 meses	11% nauseas
Covens et al. ⁵⁰	53	Fulvestrant 250 mg intramuscular cada 4 semanas	Población ER+ 3% Respuesta Completa 13% Respuesta Parcial 16% Respuesta Objetiva 29% Enfermedad Estable Población ER- 18% Enfermedad Estable	Población ER+ 9 meses Población ER- 2 meses	Población ER+ 26 meses Población ER- 3 meses	Eventos trombóticos grado 4 en 3 pacientes

Referencia	N	Intervención	Tasa de respuesta	SLP	SG	Toxicidad
Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos						
Thigpen et al. ⁵¹ GOG-81 F Trial	68	Tamoxifeno 20 mg vo cada día	4% Respuesta Completa 6% Respuesta Parcial 10% Respuesta Objetiva No se reportó enfermedad estable	1.9 meses	8.8 meses	Síntomas gastrointestinales (6%)
McMeekin et al. ⁵²	29	Arzoxifeno 20 mg vo cada día	Respuesta completa 3.4% Respuestas parciales 27.5% Respuesta Objetiva 30.9% Enfermedad estable 6%	3.7 meses	NR	Más común Bochornos No se reportaron efectos adversos grado 3-4
Referencia	N	Intervención	Tasa de respuesta	SLP	SG	Toxicidad
Progestágenos						
Thigpen et al. ⁵³ GOG-81 Trial	299	MPA 200 mg vo cada día MPA 1000 mg vo	Dosis de 200 mg por día: 17% Respuesta	Dosis de 200 mg por día: 3.2 meses	Dosis de 200 mg por día: 11.1 meses	La tromboflebitis fue el efecto adverso más común tanto en altas como bajas dosis

		cada día	<p>completa 8% Respuesta Parcial</p> <p>25% Respuesta Objetiva</p> <p>No se reportó enfermedad estable</p> <p>Dosis de 1000 mg por día: 9% Respuesta Completa 6% Respuesta Parcial</p> <p>15% Respuesta Objetiva</p> <p>No se reportó enfermedad estable</p>	Dosis de 1000 mg por día: 2.5 meses	Dosis de 1000 mg por día: 7 meses	
Lentz et al. ⁵⁴ GOG 121 Trial	58	MPA 800 mg vo cada día	<p>11% Respuesta Completa</p> <p>13% Respuesta Parcial</p> <p>24% Respuesta Objetiva</p> <p>12% Enfermedad Estable</p>	2.5 meses	7.6 meses	Ganancia de peso, hiperglicemia, eventos trombóticos

Referencia	N	Intervención	Tasa de respuesta	SLP	SG	Toxicidad
Combinación de tratamientos antihormonales						
Fiorica et al. ⁵⁵ GOG 153 trial	56	Acetato de megestrol 80 mg vo bid por 3 semanas luego tamxifeno 20 mg vo bid por 3 semanas	Respuesta completa 21% Respuesta parcial 5% Respuesta Objetiva 26% No reportó enfermedad estable	2.7 meses	14 meses	Más común aumento d peso Más severo evento protrombótico

Whitney et al. ⁵⁶ GOG 119 trial	58 pacientes	Acetato de megestrol 80 mg vo bid semanal u luego tamxifeno 20 mg vo bid semanal	Respuesta completa 10% Respuesta parcial 22% Respuesta objetiva 32% No se reportó enfermedad estable	3 meses	13 meses	Aumento de peso eventos tromboembólico
--	-----------------	--	---	---------	----------	--

Referencia	N	Intervención	Tasa de respuesta	SLP	SG	Toxicidad
Agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas						
Lhommé et al. ⁵⁹	24 pacientes	Triptorelina 3.75 mg IM cada 4 semanas	<p>Respuesta completa 4%</p> <p>Respuesta parcial 4%</p> <p>Respuesta Objetiva 8%</p> <p>Enfermedad estable 20%</p>	4.2 meses	7.2 meses	Solo se reportaron efectos adversos grado 1
Convens et al. ⁶⁰	25	Leuprolide 7.5 mg IM cada 4 semanas	<p>No se reportaron respuestas completas ni respuestas parciales</p> <p>32% Enfermedad estable</p>	NR	6 meses	Evento trombótico grado 3 en 1 paciente

Referencia	N	Intervención	Tasa de respuesta	SLP	SG	Toxicidad
Asbury et al. ⁶¹	44	Goserelina 3.6 mg SC cada 4 semanas	5% Respuesta Completa 7% Respuesta Parcial 12% Respuesta Objetiva No se reportó enfermedad estable	1.9 meses	7.3 meses	Grado 3: anemia, linfopenia, síntomas gastrointestinales, alucinaciones Grado 4: Edemas

Capítulo 6

Discusión

En esta revisión sistemática se incluyeron y analizaron 15 estudios clínicos fase II, no se encontraron estudios fase III que cumplieran los criterios de selección. Se evidenció que el tratamiento endocrino en el cáncer de endometrio avanzado logró tener un beneficio en la respuesta objetiva de las pacientes expuestas a dicha intervención. Este estudio sugiere que el tratamiento anti hormonal tiene una eficacia moderada en el control de la enfermedad con un perfil de seguridad aceptable. Aquellas pacientes tratadas con progestágenos, ya sea en monoterapia o bien en combinación con moduladores selectivos de los receptores de estrógenos lograron las mejores respuestas. Los datos analizados fueron insuficientes para determinar si este tratamiento tuvo algún impacto en la supervivencia de las pacientes.

Se considera como fortaleza de esta revisión que los estudios seleccionados reportaron de forma estandarizada respuesta objetiva, la misma fue el objetivo principal de los ensayos incluidos. Esto favorece al análisis de los resultados y da pie a realizar comparaciones entre las terapias y su eficacia en términos de esa variable.

Dentro de las limitaciones documentadas en este estudio, se debe resaltar la alta heterogeneidad de los estudios clínicos incluidos ($I^2 = 100\%$). Lo anterior pudo haber estado relacionado tanto a variables clínicas como metodológicas. Es importante destacar no solo que las poblaciones evaluadas eran pequeñas sino también que los criterios de inclusión fueron distintos en cada uno de los ensayos clínicos analizados. Una de las carencias evidenciadas por esta revisión fue que no todos los estudios estratificaron a sus participantes según la expresión de receptores hormonales, lo cual podría tener relación con los resultados clínicos obtenidos. Otra de las deficiencias de los ensayos clínicos seleccionados en esta revisión fue que todos se desarrollaron como ensayos fase II, sin un brazo comparador. Por este motivo se hizo imposible responder por completo la pregunta

de investigación, en donde se proponía comparar la eficacia del tratamiento antihormonal contra otras terapias oncológicas. Cabe destacar que no todos los estudios evaluados en esta revisión sistemática reportaron datos de la supervivencia global ni libre de progresión, lo cual impide desarrollar conclusiones y comparaciones con respecto a esta variable.

En el contexto de enfermedad estadio clínico IV es fundamental tener claro que la paliación de los síntomas, la respuesta clínica objetiva y la tolerancia al tratamiento son objetivos fundamentales que se deben plantear en el momento de seleccionar una terapia farmacológica en este grupo de pacientes. Dentro de las opciones de tratamiento válidas para el manejo del cáncer de endometrio metastásico o recurrente se encuentra el tratamiento antihormonal. Esta terapia ha demostrado respuestas objetivas entre 25-30%^{53,54,56} a través de estudios fase II de un diseño y población muy similares a los estudios de quimioterapia en monoterapia.

Al igual que esta revisión sistemática, otras han intentado esclarecer el verdadero impacto de estas terapias en el manejo del cáncer de endometrio. La investigación realizada por Van Weelden et al.⁶² analizó 16 estudios clínicos del uso de terapia endocrina ya fuera en monoterapia o bien en combinación con otros medicamentos, las tasas de respuestas obtenidas con terapia endocrina con una sola droga estuvieron entre el 8% al 53% , con una mediana de 34% (tomando en cuenta los distintos grupos terapéuticos) y en combinación de dos medicamentos antihormonales las tasas de respuesta obtenidas fueron del 14 al 43% con una mediana del 29%. Estos datos en terminos de tasa de respuesta son muy similares a los obtenidos en esta revisión sistemática.

El grupo terapéutico con mayor impacto en respuesta objetiva, según lo evidenciado en este estudio fueron los progestágenos . La medroxiprogesterona ha sido evaluada por Thigpen et al.⁵³ en el estudio GOG-81 y por Lentz et al.⁵⁴ en el estudio GOG 121. Ambos estudios demostraron tasas de respuesta cercanas al 25% en toda la población

expuesta, además fueron concordantes en demostrar aún mejor respuesta objetiva en los tumores de bajo grado histológico. Los tumores bien diferenciados o grado 1 de forma clásica se han relacionado con presentar expresión de receptores hormonales lo cual podría explicar los mejores resultados obtenidos en este subgrupo. El tratamiento combinado de progestágenos con un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (Fiorca et al.⁵⁵ y Whitney et al.⁵⁶) también demostró tener un impacto positivo en tasas de respuesta, las cuales fueron aún más altas (cerca al 30%) esto podría explicarse por la modulación que ejercen sobre los receptores estrogénicos y que influye sobre la expresión de los receptores de progesterona⁶³

En la práctica clínica es común que como tratamiento inicial para el cáncer de endometrio avanzado se prescriba un tratamiento a base de citotóxicos. El impacto más significativo en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global así como en tasa de respuesta se ha obtenido al usar dupletas o tripletas de quimioterapia. Aún con el uso de estos tratamientos intensos la disminución del riesgo de morir por esta enfermedad es de un 14%.⁶⁴ Dichos tratamientos requieren que la paciente curse con un adecuado estado funcional para tolerar los efectos secundarios de los mismos. En la práctica clínica en muchas ocasiones las portadoras de cáncer de endometrio son pacientes adultas mayores con una reserva funcional límite lo cual no permite la administración de quimioterapéuticos combinados, lo que daba pie al uso de quimioterapia en monoterapia.

La eficacia del uso de quimioterapia en cáncer de endometrio avanzado fue evaluada por un revisión sistemática del grupo Cochrane⁶², en uno de los apartados del mismo se comparan diferentes fármacos en monoterapia, sin embargo en general las tasas de respuesta fueron moderadas. Este tipo de modalidad de tratamiento, de menor intensidad a los regímenes combinados, se relacionó con una tasa de respuesta cercana al 20%.

Dentro de las opciones con quimioterapia en monoterapia es comúnmente aceptado el uso de medicamentos a base de platinos, antracíclicos y paclitaxel.

Ball et al.⁶⁵ desarrolló un estudio fase II en el cual se buscaba determinar la eficacia y toxicidad del uso de paclitaxel como tratamiento en adenocarcinoma de endometrio metastásico y recurrente. La población evaluada fue una muestra pequeña (n=28) similar la cantidad de pacientes incluidas en los estudios que buscaban evaluar el tratamiento hormonal. La tasa de respuesta obtenida fue de 35.7% (95% CI 18.6%-55.9%). Estos resultados son muy similares a los que habían sido obtenidos al usar un esquema de tratamiento basado en acetato de megestrol y tamoxifeno, sin embargo el perfil de efectos adversos es muy distinto. De forma esperable en las pacientes que usaron paclitaxel se reportó hasta un 52% de neutropenia grado 3 y 4 aún con el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas. Otros efectos adversos documentados en las pacientes expuestas al citotóxico fueron: neuropatía, toxicidad cardiaca, mucositis, náuseas, vómitos y alopecia. Este perfil de toxicidad descrito sugiere que la calidad de vida de la paciente podría verse comprometida lo cual es opuesto al objetivo de brindar bienestar al paciente con un diagnóstico de enfermedad incurable.

Otro estudio de diseño muy similar fue llevado a cabo por un grupo investigador dirigido por Thigpen⁶⁶, con el objetivo de explorar otras opciones de tratamiento en el cáncer de endometrio recurrente y metastásico, se les administró cisplatino en monoterapia. Al igual que en los estudios que se han expuesto previamente la población evaluada fue pequeña (n=49) alcanzando tasas de respuesta de hasta un 20% (90% CI 9.5%-31%). Dentro de los efectos adversos que fueron reportados se encuentran la mielosupresión, las náuseas, los vómitos y la nefrotoxicidad.

Los resultados expuestos anteriormente dejan en evidencia que a pesar de la aceptación de los citotóxicos como manejo de la enfermedad metastásica o recurrente, las toxicidades asociadas podrían potencialmente afectar su calidad de vida o ponerlas en riesgo de eventos adversos severos. Además, las vías de administración requeridas para una quimioterapia implica la asistencia a un centro de salud para poder recibir su

tratamiento intravenoso, lo cual representa un reto logístico no solo para el establecimiento de salud sino también para la paciente y quienes se encargan del cuidado de la misma.

En términos de eficacia las tasas de respuesta de la quimioterapia en monoterapia no fueron superiores a las descritas en los esquemas de tratamiento a base de acetato de megestrol en combinación con tamoxifeno. Por lo que esta opción de tratamiento, podría ser considerada en pacientes con cáncer de endometrio recurrente o metastásico sin sacrificar el beneficio clínico de una terapia sistémica y un perfil de toxicidad aceptable.

A la fecha aún no ha sido esclarecido el perfil ideal de la paciente que podría tener el mayor beneficio clínico con el uso de tratamiento antihormonal. Se han generado múltiples hipótesis con respecto a si la expresión de receptores hormonales podría ser un biomarcador a tomar en cuenta al momento de seleccionar a la paciente. Los estudios dirigidos por Covens y Lindenmann, en los cuales sí se llevo a cabo una estratificación según el estatus hormonal, lograron evidenciar diferencias tanto en tasas de respuesta como en supervivencia libre de progresión entre los subgrupos, con un beneficio mayor en la población con expresión de receptores de estrógenos. Otras variables que podrían ser consideradas en la toma de decisión son el grado histológico del tumor, el subtipo histológico y el estado funcional de la paciente. Sin embargo de momento con la información analizada se puede inferir que no todos los grupos terapéuticos evaluados en cáncer de endometrio tienen acción terapéutica pero que algunos como los progestágenos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos han demostrado ser no sólo activos sino también tener tasas de respuesta similares a los citotóxicos cuando son usados en monoterapia.

Esta síntesis de la evidencia actual proporciona respaldo al clínico para iniciar tratamiento con progestágenos en casos de cáncer de endometrio avanzado tomando en cuenta que la pericia clínica siempre será fundamental para determinar según criterios

histopatológicos y clínicos las mejores pacientes candidatas para ello. El decidir exponer a las pacientes a terapia endocrina se ha relacionado a una menor tasa de efectos adversos severos lo cual podría impactar positivamente en la calidad de vida de las pacientes.

Conclusiones

La terapia endocrina se considera una opción válida en el manejo del cáncer de endometrio avanzado, alcanzando respuestas objetivas similares a las obtenidas con quimioterapia en monoterapia. Dentro de los múltiples grupos terapéuticos que se han evaluado, los progestágenos han demostrado tener las mejores tasas de respuesta comparados con otros tratamientos endocrinos en monoterapia. La asociación de terapias antihormonales como progestágenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, han reportado tasas de respuestas superiores al uso de cada uno de estos tratamientos en monoterapia.

En la actualidad no existe biomarcadores establecidos para una adecuada selección de las pacientes potencialmente candidatas a esta terapia, sin embargo se ha demostrado una tendencia a obtener mejores tasas de respuesta con este tratamiento al usarlo en pacientes cuyos tumores expresan receptores de estrógenos y progesterona. Lo anterior no se ha podido validar dado que no todos los estudios clínicos han estratificado según este parámetro a la población evaluada.

El impacto de la modulación farmacológica del eje hipotálamo, hipófisis, gónada por medio de terapias médicas, en la supervivencia de las pacientes a la fecha no ha sido claramente identificado debido a que esta variable no ha sido reportada de manera estandarizada en todos los estudios publicados

El perfil de toxicidad de esta opción terapéutica sugiere estar relacionado con menos efectos adversos severos en comparación con los citotóxicos.

Bibliografía

1. Globan Cancer Observatory [Internet]. World Health Organization. 2018 [citado 2 de Mayo de 2020]. Disponible: <https://gco.iarc.fr>
2. Ministerio de salud.go.cr, Estadística de cáncer – Registro Nacional de Tumores 2014 [Internet] 30 de mayo 16 [citado 24 de Mayo de 2020]. Disponible:
3. Pellerin G, Finan M. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: A clinicopathological analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193(5):1640-1644.
4. Constantine G, Kessler G, Graham S, Goldstein S. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *Journal of Women's Health*. 2019;28(2):237-243.
5. Wilczyński M, Danielska J, Wilczyński J. An update of the classical Bokhman's dualistic model of endometrial cancer. *Menopausal Review*. 2016;2:63-68.
6. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-17.
7. Levine D. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
8. Pasanen A, Loukovaara M, Bützow R. Clinicopathological significance of deficient DNA mismatch repair and MLH1 promoter methylation in endometrioid endometrial carcinoma. *Modern Pathology*. 2020
9. Lax S. Pathology of Endometrial Carcinoma. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;75-96.
10. Reed BG, Carr BR. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. 2018 Aug 5. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905282.
11. Newbold RR, Bullock BC, McLachlan JA. Uterine adenocarcinoma in mice following developmental treatment with estrogens: a model for hormonal carcinogenesis. *Cancer Res*. 1990;50(23):7677-7681.
12. Rodriguez A, Blanchard Z, Maurer K, Gertz J. Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: a Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions. *Hormones and Cancer*. 2019;10(2-3):51-63.
13. Droog M, Nevedomskaya E, Kim Y, Severson T, Flach K, Opdam M et al. Comparative Cistromics Reveals Genomic Cross-talk between FOXA1 and ER α in Tamoxifen-Associated Endometrial Carcinomas. *Cancer Research*. 2016;76(13):3773-3784.

14. Lösel R, Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2003;4(1):46-55.
15. Zhang Y, Zhao D, Gong C, Zhang F, He J, Zhang W et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015;13(1).
16. Leslie K, Thiel K, Carlson M. Past, present, and future of hormonal therapy in recurrent endometrial cancer. *International Journal of Women's Health*. 2014;:429
17. Subramanian A, Salhab M, Mokbel K. Oestrogen producing enzymes and mammary carcinogenesis: a review. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007;111(2):191-202.
18. Chan H, Petrossian K, Chen S. Structural and functional characterization of aromatase, estrogen receptor, and their genes in endocrine-responsive and resistant breast cancer cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016;161:73-83.
19. Fabian C. The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. *International Journal of Clinical Practice*. 2007;61(12):2051-2063.
20. Misso M, Jang C, Adams J, Tran J, Murata Y, Bell R et al. Adipose aromatase gene expression is greater in older women and is unaffected by postmenopausal estrogen therapy. *Menopause*. 2005;12(2):210-215.
21. Geisler J, King N, Dowsett M, Ottestad L, Lundgren S, Walton P et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *British Journal of Cancer*. 1996;74(8):1286-1291.
22. Fabian C, Kimler B. Selective Estrogen-Receptor Modulators for Primary Prevention of Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(8):1644-1655.
23. Brueggemeier RW. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocr Rev*. 2005;26:331-45
24. Winer E. Optimizing Endocrine Therapy for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(8):1609-1610.
25. A. Garrett, M.A. Quinn, Hormonal therapies and gynaecological cancers, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 22 (2008) 407-421.
26. Osborne C, Wakeling A, Nicholson R. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *British Journal of Cancer*. 2004;90(S1):S2-S6
27. Wakeling A. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antioestrogens. *Endocrine-related cancer*. 2000;:17-28.

28. Wardley AM Fulvestrant: a review of its development, pre-clinical and clinical data. 2002, 56 (4):305-9 Int. J. Clin. Pract.
29. Carlson R. The History and Mechanism of Action of Fulvestrant. Clinical Breast Cancer. 2005;6:S5-S8.
30. Cosman F, Lindsay R. Selective Estrogen Receptor Modulators. Treatment of the Postmenopausal Woman. 2007;:837-845.
31. Nelson ER, Wardell SE, McDonnell DP. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols: implications for the treatment and prevention of osteoporosis. Bone 2013;53:42-50
32. Kuiper, G. G. *et al.* Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta *Endocrinology* **138**, 863–870 (1997)
33. Shang Y. Molecular mechanisms of oestrogen and SERMs in endometrial carcinogenesis. Nature Reviews Cancer. 2006;6(5):360-368.
34. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. The Lancet. 2013;381(9869):805-816.
35. Clarke CL, Sutherland RL. Progestin regulation of cellular proliferation. Endocr Rev 1990;11(2):266-301
36. Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, Sutton GP, Alford WM. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. Am J Obstet Gynecol 1988;158(4):796–807
37. 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;95(1):133–138
38. Kim J, Chapman-Davis E. Role of Progesterone in Endometrial Cancer. Seminars in Reproductive Medicine. 2010;28(01):081-090.
39. Smid-Koopman E, Blok LJ, Kuhne LC, et al. Distinct 128 functional differences of human progesterone receptors A and B on gene expression and growth regulation in two endometrial carcinoma cell lines. J Soc Gynecol Investig 2003;10(1):49–57
40. Saito T, Mizumoto H, Tanaka R, et al. Overexpressed progesterone receptor form B inhibit invasive activity suppressing matrix metalloproteinases in endometrial carcinoma cells. Cancer Lett 2004;209(2):237–243
41. Ward EC, Hoekstra AV, Blok LJ, et al. The regulation and function of the forkhead transcription factor, Forkhead box O1, is dependent on the progesterone receptor in endometrial carcinoma.

Endocrinology 2008;149(4):1942–1950

42. Tamura M, Sebastian S, Yang S, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin synthesis in endometrial stromal cells by malignant endometrial epithelial cells. A paracrine effect mediated by prostaglandin E2 and nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem* 2002;277(29):26208– 26216

43. Kleinman D, Douvdevani A, Schally AV et al. Direct growth inhibition of human endometrial cancer cells by the gonadotropin-releasing hormone antagonist SB-75: role of apoptosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994; 170: 96±102.

44. Podczaski E, Mortel R. Hormonal treatment of endometrial cancer: past, present and future. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2001;15(3):469-489.

45. Mileskin L, Edmondson R, O'Connell R, Sjoquist K, Andrews J, Jyothirmayi R et al. Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen (ER)/progesterone (PR) positive endometrial cancer: The PARAGON trial – ANZGOG 0903. *Gynecologic Oncology*. 2019;154(1):29-37.

46. Rose P, Brunetto V, VanLe L, Bell J, Walker J, Lee R. A Phase II Trial of Anastrozole in Advanced Recurrent or Persistent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*. 2000;78(2):212-216.

47. Ma B, Oza A, Eisenhauer E, Stanimir G, Carey M, Chapman W et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers - a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2004;14(4):650-658.

48. Lindemann, K., Malander, S., Christensen, R.D. *et al.* Examestane in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a prospective phase II study by the Nordic Society of Gynecologic Oncology (NSGO). *BMC Cancer* **14**, 68 (2014)

49. Emons G, Günthert A, Thiel F, Camara O, Strauss H, Breitbach G et al. Phase II study of fulvestrant 250mg/month in patients with recurrent or metastatic endometrial cancer: A study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. *Gynecologic Oncology*. 2013;129(3):495-499.

50. Covens A, Filiaci V, Gersell D, Lutman C, Bonebrake A, Lee Y. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*. 2011;120(2):185-188.

51. Thigpen T, Brady M, Homesley H, Soper J, Bell J. Tamoxifen in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(2):364-367.

52. McMeekin D, Gordon A, Fowler J, Melemed A, Buller R, Burke T et al. A phase II trial of arzoxifene, a selective estrogen response modulator, in patients with recurrent or advanced endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*. 2003;90(1):64-69.

53. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, 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;17(6):1736–1744.

54. Lentz SS, Brady MF, Major FJ, Reid GC, Soper JT. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):357-361

55. Fiorica J. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*. 2004;92(1):10-14.

56. Whitney C. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*. 2004;92(1):4-9.

57. Mortel R, Levy C, Wolff JP, Nicolas JC, Robel P, Baulieu EE. Female sex steroid receptors in postmenopausal endometrial carcinoma and biochemical response to an antiestrogen. *Cancer Res* 1981;41(3): 1140 – 7.

58. Carlson Jr JA, Allegra JC, Day Jr TG, Wittliff JL. Tamoxifen and endometrial carcinoma: alterations in estrogen and progesterone receptors in untreated patients and combination hormonal therapy in advanced neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149(2):149 – 53.

59. Lhommé C, Vennin P, Callet N, Lesimple T, Achard J, Chauvergne J et al. A Multicenter Phase II Study with Triptorelin (Sustained-Release LHRH Agonist) in Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A French Anticancer Federation Study. *Gynecologic Oncology*. 1999;75(2):187-193.

60. Covens A, Thomas G, Shaw P, Ackerman I, Osborne R, Lukka H et al. A Phase II Study of Leuprolide in Advanced/Recurrent Endometrial Cancer. *Gynecologic Oncology*. 1997;64(1):126-129.

61. Asbury R, Brunetto V, Lee R, Reid G, Rocereto T. Goserelin Acetate as Treatment for Recurrent Endometrial Carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology*. 2002;25(6):557-560.

62. van Weelden W, Massuger L, Pijnenborg J, Romano A. Anti-estrogen Treatment in Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Frontiers in Oncology*. 2019;9.

63 8. Mortel R, Levy C, Wolff JP, Nicolas JC, Robel P, Baulieu EE. Female sex steroid receptors in postmenopausal endometrial carcinoma and biochemical response to an antiestrogen. *Cancer Res* 1981;41(3): 1140 – 7.

64. Vale C, Tierney J, Bull S, Symonds P. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;.

65. Ball H, Blessing J, Lentz S, Mutch D. A Phase II Trial of Paclitaxel in Patients with Advanced or Recurrent Adenocarcinoma of the Endometrium: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*. 1996;62(2):278-281.

66. Thigpen J, Blessing J, Homesley H, Creasman W, Sutton G. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology*. 1989;33(1):68-70.