

# Eficacia y seguridad de la inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 en cáncer de endometrio avanzado: una revisión sistemática

## Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in advanced endometrial cancer: a systematic review

Silvia Vázquez-Gómez<sup>1</sup>  y Alba Díaz-Fernández<sup>2</sup> 

1 Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro (Vigo). Servicio de Farmacia, España.

2 Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo). Servicio de Farmacia, España

**Recibido:** 24/02/2025

**Aceptado:** 01/04/2025

**Publicado:** 30/04/2025

### RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna más frecuente del tracto genital femenino en países desarrollados. El tratamiento estándar de primera línea en estadios avanzados es la quimioterapia basada en platino. Sin embargo, no se dispone de un régimen estándar de segunda línea y sucesivas tras la progresión de la enfermedad. Los inhibidores de punto de control inmunológico, que actúan contra las proteínas PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, dostarlimab y sintilimab) o PD-L1 (durvalumab y avelumab), en monoterapia o en combinación con otras terapias dirigidas, han surgido como alternativas eficaces en el tratamiento de segunda línea del cáncer de endometrio avanzado. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos publicados en los últimos cinco años en las bases de datos PubMed, Web of Science y Cochrane. **Resultados:** Se seleccionaron 12 artículos para su revisión; estos recogen datos de la eficacia y la seguridad del uso de inmunoterapia en pacientes con cáncer de endometrio avanzado que ya habían recibido al menos una línea de quimioterapia basada en platino. Cuatro de las publicaciones se refieren al empleo de pembrolizumab, en monoterapia o en combinación con lenvatinib, y dos de ellas fueron realizadas por el mismo equipo de investigación. **Conclusiones:** La inmunoterapia presenta una elevada tasa de respuesta en el cáncer de endometrio avanzado que expresa alteraciones de la vía reparadora del ADN e inestabilidad de microsátelites. Ha demostrado además eficacia respecto a la quimioterapia convencional, tanto en monoterapia como en combinación con otras terapias dirigidas, en pacientes con cáncer de endometrio avanzado.

**Palabras Clave:** neoplasias endometriales, inmunoterapia, terapia dirigida, inhibidores de puntos de control inmunitarios.

### ABSTRACT

**Introduction:** Endometrial cancer is the most common malignant neoplasm of the female genital tract in developed countries. The standard first-line treatment in advanced stages is platinum-based chemotherapy. However, a standardized chemotherapy regimen is not available for second and subsequent lines after disease progression. Immune checkpoint inhibitors, which target PD-1 proteins (pembrolizumab, nivolumab, dostarlimab, and sintilimab) or PD-L1 (durvalumab and avelumab), have emerged as effective alternatives in the second-line treatment of advanced or recurrent endometrial cancer, either as monotherapy or in combination with other targeted therapies. **Materials and Methods:** We conducted a bibliographic search of articles published in the last 5 years. Databases such as PubMed, Web of Science and Cochrane have been used for this purpose. **Results:** Twelve articles were selected for review that collect efficacy and safety data on the

\* **Autor de correspondencia:** Silvia Vázquez Gómez, [silvia.vazquez.gomez@gmail.com](mailto:silvia.vazquez.gomez@gmail.com)

**Cómo citar:** Vázquez-Gómez S, Díaz Fernández A. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 en cáncer de endometrio avanzado: una revisión sistemática. *Oncología (Ecuador)*. 2025;35(1): 28-37. <https://doi.org/10.33821/777>

use of immunotherapy in patients with advanced endometrial cancer who have previously received at least one line of platinum-based chemotherapy treatment. Four of the publications refer to the use of pembrolizumab, in monotherapy or associated with lenvatinib, two of them being carried out by the same research team. **Conclusions:** Immunotherapy presents a high response rate in advanced endometrial cancer that expresses alteration of the DNA base repair pathway and microsatellite instability. In comparison to conventional chemotherapy in patients with advanced endometrial cancer, immunotherapy has shown efficacy, either as monotherapy or in combination with other targeted therapies.

**Keywords:** Endometrial cancer, immunotherapy, targeted therapy, immune checkpoint inhibitors.

## 1. Introducción

El cáncer de endometrio (CE) es la neoplasia maligna más frecuente del tracto genital femenino en países desarrollados [1]; afecta principalmente a mujeres mayores de 50 años, con una mediana de edad al diagnóstico de 63 años [2,3]. Su incidencia ha aumentado debido al envejecimiento poblacional y la obesidad [1-5]. Aunque más del 90 % de los casos son esporádicos, hasta un 10 % tiene origen hereditario, por lo general asociado al síndrome de Lynch [6].

La inestabilidad de microsatélites (MSI) es una anomalía genética común en el CE, causada por defectos en las proteínas del mecanismo de reparación del ADN (*mismatch repair*, MMR). Según el grado de alteración, la MSI puede ser alta (MSI-H) o baja (MSI-L) [7]. Alrededor del 30 % de los CE presenta deficiencia en las proteínas MMR (dMMR) y MSI-H, mientras que la mayoría son tumores con estabilidad de microsatélites (MSS) y presencia de MMR (pMMR) [8,9].

En el 20 % de las pacientes con CE, este se diagnostica como enfermedad avanzada o metastásica (estadio III o IV). Entre el 10 y el 15 % de los CE recidivan y entre el 80 y el 90 % de las recidivas se producen en los tres primeros años tras el diagnóstico [9]. El tratamiento estándar del CE irreseccable avanzado o recurrente de primera línea es la quimioterapia (QT) basada en platino, en combinación con carboplatino y paclitaxel [10,11]. Debido a que las opciones de segunda línea de tratamiento son limitadas y el CE avanzado o recurrente termina siendo en gran medida resistente a la QT, es crucial el desarrollo de terapias novedosas más eficaces y seguras [12,13].

Las proteínas PD-1 y PD-L1 regulan negativamente la actividad de las células T, impiden la destrucción de células tumorales y contribuyen a la progresión del cáncer [14]. Los inhibidores de punto de control inmunológico (ICIs) bloquean esta interacción y han demostrado actividad antitumoral con un buen perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con QT [12,13].

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra PD-1 o PD-L1 potencian la respuesta inmunitaria para atacar células cancerosas [12]. Su eficacia puede mejorar al combinarse con terapias dirigidas, como los inhibidores de los receptores tirosina-cinasa (ITK) —por ejemplo, lenvatinib— o los inhibidores de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), como olaparib.

## 2. Materiales y métodos

### 2.1 Objetivo primario

Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia anti-PD-1/PD-L1, en monoterapia o en combinación, en CE avanzado.

### 2.2 Objetivos secundarios

Estudiar la eficacia de la inmunoterapia y las terapias dirigidas en pacientes con CE avanzado dMMR/MSI-H frente a pMMR/MSS.

Analizar la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia y las terapias dirigidas frente a la QT de segunda línea de tratamiento en pacientes con CE avanzado.

## 2.3 Diseño del estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática descriptiva, observacional, con un enfoque cualitativo.

## 2.4 Bases de datos y terminología de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, Web of Science y Cochrane.

La estrategia de búsqueda fue combinar los términos MeSH “immune checkpoint inhibitors”, “pembrolizumab”, “dostarlimab”, “lenvatinib”, “paclitaxel”, “carboplatin”, “doxorubicin” y “endometrial neoplasms” con los operadores booleanos AND y OR, de la siguiente manera: (((((((Immune Checkpoint Inhibitors)) OR (pembrolizumab)) OR (dostarlimab)) OR (lenvatinib)) OR (Paclitaxel)) OR (Carboplatin)) OR (Doxorubicin) AND (Endometrial Neoplasms)).

## 2.5 Criterios de inclusión

Ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados publicados en los últimos cinco años, en inglés y en humanos, con pacientes que recibieron al menos una línea de QT basada en platino.

## 2.6 Criterios de exclusión

Estudios que abordaran varios tumores sólidos (ejemplo, CE y cáncer de ovario), que compararan braquiterapia o radioterapia frente a los tratamientos farmacológicos, que evaluaran la eficacia de la combinación de inmunoterapia y QT frente a la QT en monoterapia, o que fueran estudios de coste-efectividad.

## 2.7 Variables de los estudios

Las variables clínicas evaluadas en los estudios fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP), la respuesta completa (RC), la respuesta parcial (RP), la progresión de la enfermedad (PR), la duración de la respuesta (DR) y la tasa de control de la enfermedad (TCE) [15]. Se aplicaron los criterios RECIST 1.1 e iRECIST [15,16]. La seguridad y la toxicidad se evaluaron según los criterios CTCAE v4 [17], incluidos los eventos adversos (EA) más frecuentes y graves.

## 2.8 Selección

Se seleccionaron 12 estudios que evaluaron la efectividad y la toxicidad de agentes anti-PD-1/PD-L1 y terapias dirigidas en CE avanzado. La selección se realizó en bases de datos electrónicas por título y resumen, seguida de una revisión a texto completo, a partir de la cual se eligieron los que cumplían los criterios de inclusión. La [Figura 1](#) presenta el proceso de selección de artículos mediante un diagrama de flujo PRISMA [18].

## 3. Resultados y discusión

La [Tabla 1](#) recoge las características de los 12 estudios [19-30]. En todos, las pacientes presentan CE avanzado o recurrente.

Cinco estudios evaluaron agentes anti-PD-1/PD-L1 en monoterapia, incluidos durvalumab [20], pembrolizumab [23,26,27] y dostarlimab [28], además de un estudio sobre cabozantinib [19]. Seis analizaron combinaciones de anti-PD-1/PD-L1 y terapias dirigidas, incluidos nivolumab-cabozantinib [21], sintilimab-anlotinib [22], avelumab-talazoparib [24], durvalumab-olaparib [25] y pembrolizumab-lenvatinib [29,30]. Salvo el estudio de Wei et al. [22], todos fueron multicéntricos.

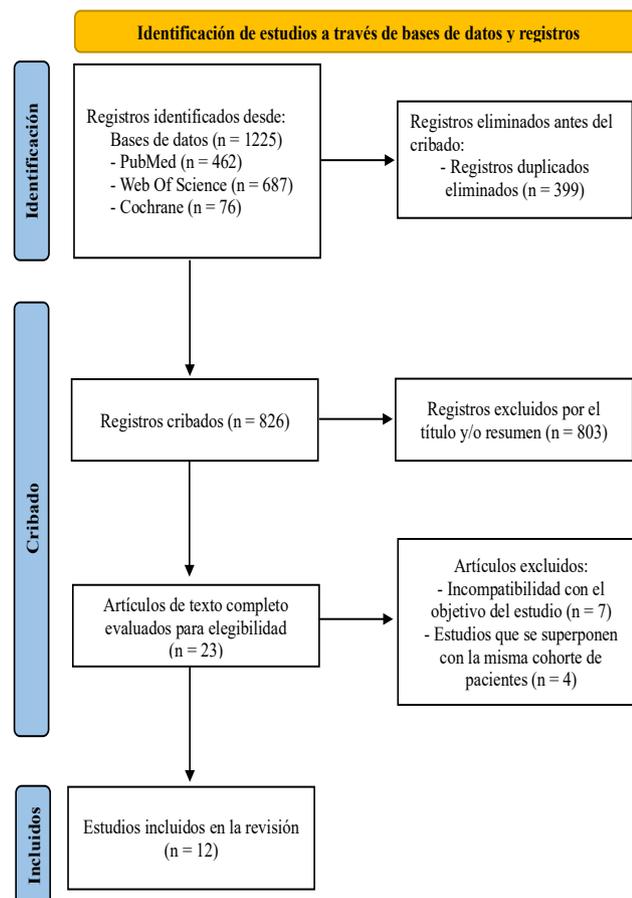
### 3.1 Eficacia de la inmunoterapia y las terapias dirigidas en pacientes con CE avanzado o recurrente dMMR/MSI-H frente a pMMR/MSS

Los estudios destacan la eficacia diferencial de la inmunoterapia según el perfil molecular del CE, especialmente entre subtipos dMMR/MSI-H y pMMR/MSS. Los agentes anti-PD-1/PD-L1, como pembrolizumab [23,26], durvalumab [20] y dostarlimab [27], muestran mayor actividad antitumoral en CE dMMR/MSI-H, con TRO entre el 43,5 y el 58 %, debido a su alta carga de neoantígenos y mayor expresión de PD-1/PD-L1 [31]. Factores como el microambiente tumoral y la exposición previa a QT también influyen en la respuesta, ya que la QT puede aumentar la presentación de antígenos tumorales y la susceptibilidad inmunológica [20].

La combinación de inmunoterapia con agentes antiangiogénicos ha demostrado ampliar la eficacia en subtipos moleculares menos sensibles a la monoterapia con ICIs. En el estudio KEYNOTE-146, pembrolizumab y lenvatinib lograron una TRO del 39,8 % y una SLP de 7,4 meses, incluso en CE pMMR [29]. Sintilimab y anlotinib alcanzaron una TRO del 100 % en dMMR/MSI-H y del 85,7 % en pMMR, aunque el tamaño de muestra limita la generalización de los resultados [22].

Las combinaciones de ICIs con inhibidores de PARP también han sido investigadas, especialmente en pacientes con CE pMMR, aunque los resultados son menos concluyentes [24,25].

En general, los tratamientos fueron bien tolerados, con EA leves, como fatiga, diarrea, anemia e hipotiroidismo [20,26,27]. Los EA graves, menos frecuentes, incluyeron hipertensión, neutropenia y elevación de enzimas hepáticas [29]. Las combinaciones con agentes antiangiogénicos mostraron mayores tasas de EA de grado  $\geq 3$ , como hipertensión y elevación de la lipasa, pero fueron manejables [22,29].



**Figura 1.** Diagrama de flujo según el modelo PRISMA de la selección de los artículos.

**Fuente:** Elaboración propia con base en el flujograma PRISMA 2020.

**Tabla 1.** Descripción de las principales características y resultados de los estudios

Datos del estudio	n	Objetivo	Conclusiones
Dhani et al. (2020) [19]. Estados Unidos.	102	Ensayo fase II sobre la eficacia de cabozantinib en monoterapia en 2 cohortes de pacientes. Objetivo primario: SLP a las 12 semanas y TRO.	Cabozantinib mostró actividad en la cohorte experimental (histología endometriode y seroso), con SLP mediana de 4,6 meses y SLP a 6 meses del 37 %. En la cohorte exploratoria (otras histologías), la SLP a 12 semanas fue del 47 % y la TRO del 16%. EA más comunes: fatiga (61 %), diarrea (51 %), eritrodisestesia palmo-plantar (39 %) e hipertensión (25 %).
Antill et al. (2021) [20]. Australia.	71	Ensayo PHAEDRA fase II sobre la eficacia de durvalumab en monoterapia: CE dMMR (n = 35) y CE pMMR (n = 36). Objetivo primario: TRO.	Durvalumab mostró TRO del 47 % en CE dMMR, en comparación con 3 % en CE pMMR. La SG a 12 meses fue del 71 % en dMMR y del 51 % en pMMR. EA más frecuentes relacionados con la inmunoterapia (20 %).
Lheureux et al. (2022) [21]. Estados Unidos.	54	Ensayo fase II sobre la eficacia de cabozantinib y nivolumab (n = 36) frente a nivolumab en monoterapia (n = 18). Objetivo primario: SLP.	La combinación cabozantinib y nivolumab mejoró significativamente la SLP en comparación con nivolumab en monoterapia (5,3 meses vs. 1,9 meses). EA más frecuentes: diarrea (42 %), elevación de AST (42 %), fatiga (36 %) y anorexia (31 %).
Wei et al. (2022) [22]. China.	23	Ensayo fase II sobre la eficacia de la combinación de sintilimab y anlotinib en CE dMMR/MSI-H (n = 9) y pMMR/MSS (n = 14). Objetivo primario: TRO.	La combinación obtuvo una TRO del 73,9 %; alcanzó el 100 % en CE dMMR/MSI-H y el 85,7 % en CE pMMR/MSS. El 43,5 % presentó efectos adversos; los más comunes son eritrodisestesia palmo-plantar (100 %), erupción cutánea (69,6 %) e hipotiroidismo (69,6 %).
Bellone et al. (2022) [23]. Estados Unidos.	24	Ensayo fase II sobre la eficacia de pembrolizumab en monoterapia en pacientes con CE dMMR/MSI-H (75 % esporádico, 25 % hereditario, asociado al síndrome Lynch). Objetivo primario: TRO.	Pembrolizumab mostró actividad antitumoral en CE recurrente dMMR/MSI-H. Los resultados de TRO, SLP y SG fueron superiores en pacientes con CE asociado a síndrome de Lynch. EA más comunes: diarrea (12,4 %), trastornos cutáneos (7,9 %), fatiga (6,8 %) y reacciones relacionadas con la perfusión (5,6 %).
Konstantinopoulos et al. (2022) [24]. Estados Unidos.	35	Ensayo fase II sobre la eficacia y seguridad de avelumab y talazoparib en CE pMMR. Objetivo primario: TRO y la SLP a los 6 meses.	La combinación demostró un perfil favorable de EA y cumplió con los criterios preestablecidos para continuar con una mayor evaluación en CE pMMR. La TRO fue del 11,4 % y la SLP a los 6 meses del 22,9 %. Los EA más comunes de grado 3-4: anemia (46 %), trombocitopenia (29 %) y neutropenia (11 %).

Datos del estudio	n	Objetivo	Conclusiones
Post et al. (2022) [25]. Países Bajos.	50	Ensayo DOMEK (fase II), sobre la eficacia de la combinación durvalumab y olaparib. Objetivo primario: SLP a los 6 meses (tratamiento eficaz si tasa de SLP a los 6 meses en $\geq 50\%$ ).	La combinación fue bien tolerada, pero no alcanzó el objetivo de SLP $\geq 50\%$ , por lo que no se avanzó a fase III. La SLP mediana fue de 3,4 meses y la SG mediana de 8,4 meses. En CE dMMR, la SLP mediana fue de 5,7 meses y la TRO del 16%. EA más frecuentes: fatiga (44%), náuseas (38%), anemia (32%) y diarrea (26%).
O'Malley et al. (2022) [26]. Estados Unidos.	90	Ensayo KEYNOTE-158 (fase II) sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab en monoterapia en CE dMMR/MSI-H. Objetivo primario: TRO.	Pembrolizumab mostró actividad antitumoral duradera en CE dMMR/MSI-H previamente tratado. La TRO fue del 48% y la SLP mediana de 13,1 meses. La SG mediana no se alcanzó. La mayoría de los EA fueron grado 1-2 (76%); los más frecuentes fueron prurito (24%), fatiga (21%) y diarrea (16%).
Oaknin et al. (2022) [27]. Estados Unidos.	264	Ensayo GARNET (fase I) sobre la eficacia y seguridad de dostarlimab: CE dMMR/MSI-H (n = 108) y CE pMMR/MSS (n = 156). Objetivo primario: TRO y DR.	Dostarlimab mostró actividad antitumoral en CE dMMR/MSI-H, con una TRO del 43,5%, fue menos eficaz en CE pMMR/MSS (TRO del 14,1%). EA grado 1-2: fatiga (17,6%), diarrea (13,8%) y náuseas (13,8%).
Mathews et al. (2022) [28]. Estados Unidos.	325	Comparación indirecta de la eficacia y seguridad de dostarlimab (ensayo GARNET) en CE dMMR/MSI-H (n = 92) vs. doxorubicina (ensayo ZoptEC; n = 233). Objetivo primario: comparar la SG.	Dostarlimab mostró mayor SG que doxorubicina, con un 59% menos de riesgo de muerte. La SLP fue 2,5 veces mayor (12,2 vs. 4,9 meses), al igual que la TRO (44% vs. 14%). EA similares en ambos tratamientos, con menos EA graves en dostarlimab (34,1% vs. 30,1%).
Makker et al. (2023) [29]*. Estados Unidos.	108	Ensayo 111/KEYNOTE-146 (fase Ib/II), sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de pembrolizumab y lenvatinib. Objetivo primario: TRO.	La combinación de pembrolizumab y lenvatinib mostró TRO del 39,8% y DR mediana de 22,9 meses. La SLP mediana fue de 7,4 meses y la SG de 17,7 meses. EA más frecuentes: hipertensión (33,3%), elevación de la lipasa (9,3%), fatiga (8,3%) y diarrea (7,4%).
Makker et al. (2023) [30]**. Estados Unidos.	827	Ensayo 309/KEYNOTE-775 (fase III) sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab y lenvatinib (n = 411) vs. QT (doxorubicina y paclitaxel; n = 416). Objetivo primario: SG y SLP.	Pembrolizumab y lenvatinib fue más eficaz que QT, con una SG de 18,7 meses vs. 11,9 meses y una SLP mediana de 7,3 meses vs. 3,8 meses. La TRO fue mayor en pembrolizumab + lenvatinib (32,4%) que en QT (15,1%), y se logró RC en 5,8% vs. 2,6%. EA más comunes: hipertensión (65%), en el brazo de pembrolizumab y lenvatinib, y anemia (48,7%) en el brazo de QT.

\*Este artículo es una actualización de Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn AL, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2981-92. \*\*Este artículo es una actualización de Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(5):437-48.

TRO: tasa de respuesta objetiva; SLP: supervivencia libre de progresión; EA: eventos adversos; CE: cáncer de endometrio; DR: duración de la respuesta; SG: supervivencia global; QT: quimioterapia; RC: respuesta completa.

### 3.2 Eficacia y seguridad de la inmunoterapia y las terapias dirigidas frente a la QT de segunda línea de tratamiento en pacientes con CE avanzado o recurrente

Los estudios revisados evidencian que la inmunoterapia y las combinaciones dirigidas han mostrado una mayor eficacia frente a la QT convencional en pacientes con CE avanzado o recurrente, especialmente en términos de supervivencia y control de la enfermedad, tanto en tumores pMMR como dMMR.

En el estudio de Dhani et al. [19], cabozantinib mostró mejores tasas de control de la enfermedad y toxicidad manejable, aunque se reportaron EA como fístulas gastrointestinales, sobre todo en pacientes con carcinosarcomas. La pseudoprogresión, fenómeno de las ICIs, implica un aumento inicial de la carga tumoral seguido de regresión [32]. Según Lheureux et al. [21], la combinación de cabozantinib y nivolumab mostró sinergia prometedora entre ambos mecanismos de acción, que superó la monoterapia con ICIs y se destacó como una estrategia potencial en CE resistente a inmunoterapia.

Dostarlimab mostró superioridad frente a la QT (doxorrubicina), con menor toxicidad y mejor perfil de seguridad [28]. No obstante, su comparación indirecta con doxorrubicina implica posibles sesgos metodológicos al no realizarse en un ensayo controlado y aleatorizado. Por su parte, el ensayo KEYNOTE-775 destacó el beneficio significativo de pembrolizumab y lenvatinib en términos de SG y SLP. Aunque la toxicidad fue elevada, un manejo adecuado de los EA optimiza su beneficio terapéutico [30].

## 4. Conclusiones

La inmunoterapia, tanto en monoterapia como en combinación, ha demostrado mayor eficacia en pacientes con CE dMMR/MSI-H que con CE pMMR/MSS. Los agentes anti-PD-1/PD-L1 han logrado tasas de respuesta superiores en tumores dMMR/MSI-H debido a su alta carga de neoantígenos, mayor infiltración linfocitaria y sobreexpresión de PD-1/PD-L1, lo que convierte la deficiencia en la reparación del ADN en un marcador predictivo clave. Sin embargo, la resistencia observada en algunos tumores dMMR/MSI-H sugiere la necesidad de investigaciones futuras para identificar mecanismos responsables, como alteraciones en el microambiente tumoral, cambios en la presentación de antígenos o incluso mutaciones adicionales en genes implicados en la respuesta inmunitaria.

Pembrolizumab, en monoterapia o combinado con lenvatinib, ha demostrado superioridad frente a la QT convencional (doxorrubicina o paclitaxel) en cuanto a SLP, SG y TRO, y se consolida como opción estándar de segunda línea de tratamiento. Aunque la hipertensión es el EA más común, su perfil de seguridad es manejable. Por su parte, dostarlimab, evaluado en el ensayo GARNET, ha mostrado un equilibrio favorable entre eficacia y seguridad, sobre todo en pacientes con CE dMMR/MSI-H. Sin embargo, futuros estudios comparativos y aleatorizados son necesarios para definir mejor su papel en el tratamiento del CE avanzado.

## 5. Abreviaturas

ADP-ribosa: inhibidores de la enzima poli

CE: cáncer de endometrio

dMMR: deficiencia en las proteínas MMR

DR: duración de la respuesta

EA: eventos adversos

ICIs: inhibidores de punto de control inmunológico

ITK: inhibidores de los receptores tirosina-cinasa

MMR: mecanismo de reparación del ADN (*mismatch repair*)

MSI: inestabilidad de microsatélites

MSI-H: inestabilidad de microsatélites alta

MSI-L: inestabilidad de microsatélites baja

MSS: estabilidad de microsatélites

PARP: polimerasa  
pMMR: presencia de MMR  
PR: progresión de la enfermedad  
QT: quimioterapia  
RC: respuesta completa  
RP: respuesta parcial  
SG: supervivencia global  
SLP: supervivencia libre de progresión  
TCE: tasa de control de la enfermedad  
TRO: tasa de respuesta objetiva

## 6. Información administrativa

### 6.1 Contribución de los autores:

1. Conceptualización: Silvia Vázquez Gómez.
2. Análisis formal: Silvia Vázquez Gómez, Alba Díaz Fernández.
3. Investigación: Silvia Vázquez Gómez, Alba Díaz Fernández.
4. Metodología: Silvia Vázquez Gómez.
5. Administración del proyecto: Silvia Vázquez Gómez.
6. Supervisión: Silvia Vázquez Gómez, Alba Díaz Fernández.
7. Validación: Silvia Vázquez Gómez, Alba Díaz Fernández.
8. Visualización: Silvia Vázquez Gómez, Alba Díaz Fernández.
9. Redacción – borrador original: Silvia Vázquez Gómez.
10. Redacción – revisión y edición: Silvia Vázquez Gómez, Alba Díaz Fernández.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

### 6.2 Fuente de apoyo a la investigación

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación. Los autores subsidiaron los costos administrativos de la presente investigación.

## 7. Declaraciones

### 7.1 Conflicto de intereses

Declaramos no tener conflicto de intereses.

### 7.2 Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaran que la información presentada en este manuscrito ha sido obtenida y analizada de manera ética y rigurosa. Sin embargo, los resultados y conclusiones presentados son responsabilidad exclusiva de los autores y no reflejan necesariamente la opinión de la revista ni de sus editores. La revista y los editores no serán responsables por el uso indebido o la interpretación incorrecta del contenido del artículo.

Además, los autores eximen de responsabilidad a la revista por posibles errores involuntarios, omisiones o consecuencias derivadas de la publicación de este manuscrito. Los autores asumen la responsabilidad por la originalidad del trabajo y por posibles conflictos éticos o legales.

## 8. Referencias

1. Escalera AC, García LM, García SJ, Garrido HR, Reoyo JA. Revisión bibliográfica del cáncer de endometrio. *Med Gen.* 2010;133:703-7.
2. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2007;109(3):655-62. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000255980.88205.15>
3. Alvarado-Cabrero I. Adenocarcinoma de endometrio, Conceptos actuales. *Gac Mex Oncol.* 2012;11(3):196-202.
4. Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Carulla M, Chirlaque M-D, et al. Cancer survival in adults in Spain: A population-based study of the Spanish network of cancer registries (REDECAN). *Cancers.* 2022;14(10):2441. <https://doi.org/10.3390/cancers14102441>
5. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2023. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). 2023. Disponible en: <https://oncosego.sego.es/uploads/app/1283/elements/file/file1677140604.pdf>
6. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Gianneli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(9):860-77. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>
7. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT, et al. Prospective determination of prevalence of Lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5158-64.
8. Mittica G, Ghisoni E, Giannone G, Aglietta M, Genta S, Valabrega G. Checkpoint inhibitors in endometrial cancer: preclinical rationale and clinical activity. *Oncotarget.* 2017;8(52):90532-44. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20042>
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda) en combinación con lenvatinib (Lenvima) para el tratamiento del carcinoma endometrial avanzado o recurrente. PT-200/V1/21112023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-200-Pembrolizumab-Keytruda-Lenvima.pdf>
10. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Revisión de fármacos: Cáncer ginecológico. Entrevista clínica y atención farmacéutica al paciente oncohematológico. 2022. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/2022/MOGcancerginec.pdf>
11. Pectasides D, Xiros N, Papaxoinis G, Pectasides E, Sykiotis C, Koumariou A, et al. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;109(2):250-4. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.01.028>
12. Arora E, Masab M, Mittar P, Jindal V, Gupta S, Dourado C. Role of immune checkpoint inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cureus.* 2018;10(4):e2521. <https://doi.org/10.7759/cureus.2521>
13. Rubinstein M, Shen S, Monk BJ, Tan DSP, Nogueira-Rodrigues A, Aoki D, et al. Looking beyond carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced/recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2022;167(3):540-6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.10.012>
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024001/FT\\_1151024001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024001/FT_1151024001.html)
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
16. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):e143-52. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30074-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8)
17. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). National Cancer Institute.
18. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron, I, Hoffmann TC, Mulrow, CD et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>

19. Dhani NC, Hirte HW, Wang L, Burnier JV, Jain A, Butler MO, et al. Phase II trial of cabozantinib in recurrent/metastatic endometrial cancer: A study of the princess Margaret, Chicago, and California consortia (NCI9322/PHL86). *Clin Cancer Res*. 2020;26(11):2477-86. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2576>
20. Antill Y, Kok P-S, Robledo K, Yip S, Cummins M, Smith D, et al. Clinical activity of durvalumab for patients with advanced mismatch repair-deficient and repair-proficient endometrial cancer. A nonrandomized phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002255. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002255>
21. Lheureux S, Matei DE, Konstantinopoulos PA, Wang BX, Gadalla R, Block MS, et al. Translational randomized phase II trial of cabozantinib in combination with nivolumab in advanced, recurrent, or metastatic endometrial cancer. *J Immunother Cancer*;10(3):e004233. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004233>
22. Wei W, Ban X, Yang F, Li J, Cheng X, Zhang R, et al. Phase II trial of efficacy, safety and biomarker analysis of sintilimab plus anlotinib for patients with recurrent or advanced endometrial cancer. *J Immunother Cancer*. 2022;10(5):e004338. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004338>
23. Bellone S, Roque DM, Siegel ER, Buza N, Hui P, Bonazzoli E, et al. A phase 2 evaluation of pembrolizumab for recurrent Lynch-like versus sporadic endometrial cancers with microsatellite instability. *Cancer*. 2022;128(6):1206-18. <https://doi.org/10.1002/cncr.34025>
24. Konstantinopoulos PA, Gockley AA, Xiong N, Krasner C, Horowitz N, Campos S, et al. Evaluation of treatment with talazoparib and avelumab in patients with recurrent mismatch repair proficient endometrial cancer. *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1317. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.2181>
25. Post CCB, Westermann AM, Boere IA, Witteveen PO, Ottevanger PB, Sonke GS, et al. Efficacy and safety of durvalumab with olaparib in metastatic or recurrent endometrial cancer (phase II DOME C trial). *Gynecol Oncol*. 2022;165(2):223-9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.02.025>
26. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability–high advanced endometrial cancer: Results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2022;40(7):752-61. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01874>
27. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, Brown J, Mathews C, Joshua Press, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: Interim results from GARNET—a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer*. 2022;10(1):e003777. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003777>
28. Mathews C, Lorusso D, Coleman RL, Boklage S, Garside J. An indirect comparison of the efficacy and safety of dostarlimab and doxorubicin for the treatment of advanced and recurrent endometrial cancer. *Oncologist*. 2022;27(12):1058-66. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac188>
29. Makker V, Aghajanian C, Cohn AL, Romeo M, Bratos R, Brose MS, et al. A phase Ib/II study of lenvatinib and pembrolizumab in advanced endometrial carcinoma (study 111/KEYNOTE-146): Long-term efficacy and safety update. *J Clin Oncol*. 2023;41(5):974-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01021>
30. Makker V, Colombo N, Herráez AC, Monk BJ, Mackay H, Santin AD, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in previously treated advanced endometrial cancer: Updated efficacy and safety from the randomized phase III Study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):2904-10. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02152>
31. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>
32. Li H, Zhou X, Zhang D, Wang G, Cheng X, Xu C, et al. Early onset immune-related adverse event to identify pseudo-progression in a patient with ovarian cancer treated with nivolumab: A case report and review of the literature. *Front Med*. 2020;7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00366>