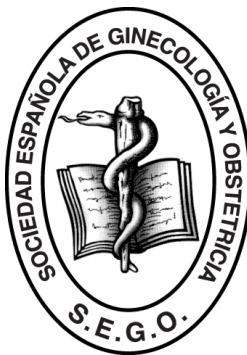


# ONCOGUÍA SEGO

Oncoguía  
Cáncer de  
endometrio  
2023

Guías de práctica clínica  
en cáncer ginecológico y mamario

Con el aval de:



**SEOR**  
SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

**SEOM**  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

**SéAP-IAP**  
[Sociedad Española de Anatomía Patológica]  
[International Academy of Pathology]

## PARTICIPANTES

### Sociedades participantes

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).  
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).  
Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR).  
Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP).

### Coordinador

**Manel Barahona Orpinell.** Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz. (Ginecología Oncológica).

### Metodología

**Jordi Ponce Sebastià.** Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

### Secretario

**Pablo Padilla Iserte.** Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. (Ginecología Oncológica).

### Facilitador

**Pluvio J. Coronado Martín.** Hospital Clínico San Carlos. IdISSC. Madrid. (Ginecología Oncológica).

### Consenso de expertos

**Xavier Matías-Guiu Guia.** Hospital Universitario Bellvitge, Barcelona. (Anatomía Patológica).

**Sonia Gatius Calderón.** Hospital Universitario Arnau Vilanova, Lleida. (Anatomía Patológica).

**Ana de Juan Farré.** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. (Oncología Médica).

**Elena Villafranca Iturre.** Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. (Oncología Radioterápica).

**Silvia Cabrera Díaz.** Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. (Ginecología Oncológica).

**Pablo Padilla Iserte.** Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. (Ginecología Oncológica).

**Manel Barahona Orpinell.** Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz. (Ginecología Oncológica).

### Revisores externos

**Antonio Gil Moreno.** Hospital Vall D'Hebron, Barcelona. (Ginecología Oncológica).

**Pluvio J. Coronado Martín.** Hospital Clínico San Carlos. IdISSC. Madrid. (Ginecología Oncológica).

**Santiago Domingo del Pozo.** Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. (Ginecología Oncológica).

**Amina Lubrano Rosales.** Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria. (Ginecología Oncológica).

**Javier de Santiago García.** Hospital MD Anderson Cancer Center, Madrid. (Ginecología Oncológica).

**David Hardisson Hernández.** Hospital Universitario La Paz, Madrid. (Anatomía Patológica).

**José Palacios Calvo.** Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. (Anatomía Patológica).

**Begoña Vieites Pérez-Quintela.** Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. (Anatomía Patológica).

**María Jesús Rubio Pérez.** Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. (Oncología Médica).

**Andrés Redondo Sánchez.** Hospital Universitario La Paz, Madrid. (Oncología Médica).

**M.ª Pilar Barrentina Ginesta.** Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona. (Oncología Médica ICO Girona).

**Javier Anchuelo Latorre.** Hospital Clínico San Carlos, Madrid. (Oncología Radioterápica).

**Sofía Córdoba Largo.** Hospital Clínico San Carlos, Madrid. (Oncología Radioterápica).

**Ángeles Rovirosa Casino.** Hospital Clínic, Barcelona. (Oncología Radioterápica).

### Comité organizador

**Javier de Santiago García.** Presidente de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Hospital MD Anderson Cancer Center, Madrid.

**Santiago Domingo del Pozo.** Secretario de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

**Pluvio J. Coronado Martín.** Tesorero de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Hospital Clínico San Carlos. IdISSC, Madrid.

**Antonio Gil Moreno.** Vocal de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Hospital Vall D'Hebron, Barcelona.

**Amina Lubrano Rosales.** Vocal de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

## CONFLICTO DE INTERESES

Todos los participantes declararon, explícitamente y por escrito, no estar sometidos a ningún tipo de conflicto de intereses con el contenido de esta oncoguía. Sus aportaciones han estado exclusivamente basadas en la revisión de la evidencia científica disponible y en su experiencia profesional contrastada.

## CITACIÓN Y AUTORÍA

En caso de posible intercurrencia de intereses comerciales o participación de la industria, será preceptivo solicitar permiso explícito a la SEGO antes de reproducir, total o parcialmente, este documento. Contrariamente, como mecanismo de difusión y siempre que quede demostrada la ausencia de conflicto de intereses, se alienta a la citación y reproducción de esta oncoguía, pudiendo evitar el requerimiento de comunicación a la SEGO. Siempre deberá hacerse constar la fuente y autoría como:

"Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2023".

ISBN: 978-84-09-40278-6

Depósito Legal: M-18341-2022

## ÍNDICE

### PARTE 1: PROCESO Y METODOLOGÍA DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL PROGRAMA ONCOGUÍAS SEGO

INTRODUCCIÓN	4
Misión y valores	4
PROCESO	4
METODOLOGÍA	4
Estandarización de evidencia y consenso	4
Calidad de la guía	5
Nivel de consenso entre los expertos	5

### PARTE 2: ONCOGUÍA SEGO. CÁNCER DE ENDOMETRIO 2023

1. INTRODUCCIÓN	7
2. TIPOS HISTOLÓGICOS Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR	7
2.1. Tipos histológicos	7
2.2. Clasificación molecular	9
2.3. Aspectos relativos a la valoración de piezas quirúrgicas	10
2.4 Síndrome de Lynch	11
3. CRIBADO POBLACIONAL Y GRUPOS DE RIESGO	11
3.1. Cribado poblacional	11
3.2. Cribado en grupos de riesgo	12
3.3. Cribado en pacientes con síndrome de Lynch	12
4. PROCESO DIAGNÓSTICO	12
4.1. Síntomas de sospecha	12
4.2. Ecografía transvaginal	13
4.3. Biopsia endometrial	13
5. ESTUDIO PREOPERATORIO	13
5.1. Estadificación	13
5.2. Valoración preoperatoria y pruebas de imagen	13
5.3. Grupos de riesgo preoperatorios o clínicos	14
6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	15
6.1. Histerectomía y anexectomía bilateral	15
6.2. Linfadenectomía pélvica y aorto-cava	17
6.3. Biopsia selectiva del ganglio centinela	18
6.4. Metástasis ovárica o tumor sincrónico de ovario	19
6.5. Vía de abordaje	19
6.6. Tratamiento quirúrgico recomendado según grupo de riesgo preoperatorio	19
6.7. Paciente inoperable	20
7. FACTORES PRONÓSTICOS: GRUPOS DE RIESGO DE RECAÍDA	20
8. TRATAMIENTO ADYUVANTE	21
8.1. Introducción	21
8.2. Conceptos clave	21
8.3. Tratamiento adyuvante según los grupos de riesgo	23
8.4. Enfermedad residual o con márgenes afectos tras cirugía	24
8.5. Hormonoterapia adyuvante	24
9. ENFERMEDAD IRRESECALE Y DEBUT METASTÁSICO	25
9.1. Enfermedad irresecable	25
9.2. Debut metastásico	25
10. SEGUIMIENTO	25
10.1. Terapia estrogénica	26

11. TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA	26
11.1. Recaída pélvica	26
11.2. Recaída oligometastásica	27
11.3. Recaída sistémica	27
12. PRESERVACIÓN FERTILIDAD EN PACIENTE JOVEN	29
12.1. Criterios de selección	29
12.2. Opciones terapéuticas	29
12.3. Protocolo de seguimiento	31
12.4. Opciones reproductivas	31
12.5. Tratamiento quirúrgico	31
13. ANEXOS	31
13.1. Características técnicas recomendadas para realizar la BSGC	31
13.2. Técnicas de Radioterapia	32
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

# PARTE 1

## PROCESO Y METODOLOGÍA DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL PROGRAMA ONCOGUÍAS SEGO

### INTRODUCCIÓN

#### MISIÓN Y VALORES

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) a través de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria, ha elaborado el plan estratégico “PROGRAMA ONCOGUÍAS-SEGO” para el desarrollo e implantación de las principales guías de práctica clínica en el cáncer ginecológico y mamario.

Las oncoguías se conciben como la herramienta que utiliza la SEGO para lograr la equidad de atención oncológica en su ámbito de influencia, científico y territorial, con el objetivo de desarrollar medidas de mejora concretas, basadas en la mejor evidencia científica disponible y su aplicabilidad.

Los valores fundamentales que rigen la elaboración e implantación de las oncoguías se definen explícitamente en:

- Equidad: garantía de aplicabilidad para cualquier paciente independientemente de su localización territorial.
- Protección: facilitación de pautas concretas de buena praxis para pacientes y profesionales sanitarios.
- Fiabilidad: estandarización mediante la integración de la evidencia científica disponible sobre la base de la aplicabilidad real de nuestro entorno sanitario.
- Consenso: elaboración dinámica mediante la participación de diversos expertos en un ámbito interdisciplinario.
- Transparencia: concurrencia de todos los actores para la aprobación e implantación del documento final (ginecología, oncología, anatomía patológica...).

Se consideran rasgos diferenciales y de innovación respecto a otras iniciativas similares la formalización explícita de sistemas de implantación y la inclusión de un sistema de registro de datos que actúe como control de calidad, testigo de la necesidad de revisión y actualización de la oncoguía (basado en las premisas del modelo europeo de calidad, European Foundation Quality Management [EFQM]).

### PROCESO

1. La Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO actúa como agente dinamizador sobre los profesionales sanitarios que serán los actores principales del desarrollo de las oncoguías. Con tal fin se designa un coordinador y secretario para cada proceso asistencial (oncoguía) coordinados por un agente facilitador común a todos los procesos.

2. Coordinadores y secretario son los responsables de la revisión y elaboración de un primer predocumento resumen de las principales guías internacionales y protocolos de trabajo en el ámbito de la práctica clínica basada en la evidencia.

3. Posteriormente, el predocumento se fragmenta de manera temática coherente y se difunde entre el comité de expertos (10-15 profesionales de todos los ámbitos de influencia) para revisión crítica, modificación y asignación de bibliografía y nivel de evidencia.

4. El secretario reagrupa las separatas y confecciona un documento previo global que será revisado, discutido y consensuado en la primera sesión plenaria de donde debe extraerse el borrador del documento final.

5. El borrador final será de nuevo sometido al trabajo individual de los expertos para su último debate en una segunda sesión plenaria donde se cerrará el documento final consensuado.

6. Dicho documento adecuadamente maquetado se difundirá entre diversos revisores externos considerados actores de prestigio internacional en el tema y entre las diversas asociaciones científicas que pudieran estar involucradas (ginecología, anestesia, endocrinología...) para garantizar la equidad e idoneidad científica y de aplicación.

Con ello se finalizará el proceso de edición e impresión de la versión final de la oncoguía.

7. Posteriormente, y siguiendo el modelo de calidad europeo (EFQM), quedará establecido un calendario para la implantación de la oncoguía mediante el desarrollo de diversos cursos itinerantes por la geografía del estado, aprovechando la ocasión para la docencia vídeo-quirúrgica asociada. Se garantizará una correcta difusión a todos los centros hospitalarios, así como su publicación escrita e informática de amplia accesibilidad.

8. Actualización de la oncoguía, responsabilidad del comité de expertos constituido para la primera redacción. Periodicidad mínima bianual, siempre que la evolución científica o tecnológica no aconseje introducir adendas intermedias.

### METODOLOGÍA

#### ESTANDARIZACIÓN DE EVIDENCIA Y CONSENSO

La principal característica de la oncoguía debe ser su sencillez trasmitiendo el conocimiento de manera básica, clara y fácilmente inteligible. El proceso de elaboración se basará en la evaluación y registro de dos indicadores de estandarización fundamentales: el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Las guías de práctica clínica se basan en la evidencia bibliográfica más potente sobre el tema (revisiones sistemáticas de la literatura e identificación de estudios con fuerza científica suficiente) y en la experiencia práctica. Por lo general, concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios en que la asignación de pacientes ha sido aleatoria y el nivel mínimo a la exclusiva opinión de un grupo de expertos.

Para la clasificación de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE

(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) siguiendo las etapas de:

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, *outcomes*) y definición de las variables de resultado (de beneficio y de riesgo), para cada una de las preguntas de intervención formuladas.

2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables claves para tomar una decisión se les asigna una puntuación de 7 a 9, para las variables importantes (pero no claves) de 4 a 6 y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.

3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado claves. Se han diseñado búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorios y otros estudios publicados.

La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorios (ECA) y las revisiones sistemáticas de ECA tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta. La evidencia será baja para los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Los diversos aspectos descritos en la tabla I pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.

4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se considera según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado claves. Si la evidencia para todas las variables claves favorece la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se puede considerar alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global.

5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y

riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos del cribado. Los valores y preferencias de las personas serán factores clave para realizar este cribado. La tabla II detalla dicha información.

## CALIDAD DE LA GUÍA

Con el fin de asegurar una adecuada calidad en el proceso metodológico, las oncoguías se han desarrollado siguiendo las recomendaciones del Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE). La metodología AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía, especialmente sensible en el control de la variabilidad. El instrumento AGREE original ha sido refinado, de lo cual ha resultado el AGREE II, que incluye un nuevo manual del usuario.

El objetivo del AGREE II es ofrecer un marco para:

1. Evaluar la calidad de las guías.
2. Proporcionar una estrategia metodológica.
3. Establecer qué información y cómo debe ser presentada.

## NIVEL DE CONSENSO ENTRE LOS EXPERTOS

Como limitación del método hay que tener en cuenta que no se han hecho votaciones formales en el seno de los grupos de trabajo y el grado de consenso ha sido estimado por el coordinador para cada una de las intervenciones. Posteriormente, la clasificación provisional del grado de consenso era confirmada, o modificada si se daba el caso, en las reuniones plenarias del grupo de trabajo. Esta evaluación es susceptible de influir en el grado de recomendación final establecido.

### Fuentes de información consultadas

- Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI ([www.icsi.org/](http://www.icsi.org/))
- Cancer National Institute NCI ([www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/](http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/))
- National Comprehensive Cancer Network-NCCN ([www.nccn.org/](http://www.nccn.org/))
- National Institute for Clinical Excellence NICE ([www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/))
- National Health Service NHS Scotland ([www.show.nhs.uk/sign/guidelines](http://www.show.nhs.uk/sign/guidelines))
- AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: The AGREE project. Qual Saf Health Care 2003;12:18-23.
- [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)

### Proceso de elaboración, implantación y revisión

1. Designación de facilitador, coordinador, secretario, comité de expertos y revisores externos.
2. Predocumento basado en guías y protocolos internacionales y nacionales de contrastada solvencia.
3. Revisión crítica fragmentada y asignación de niveles de evidencia para cada proceso.
4. Documento previo para consenso en plenaria. Niveles de evidencia y de consenso.
5. Revisión y confección del documento final.
6. Distribución a revisores externos y agentes afines. Edición de versión final.
7. Implantación y difusión. Cursos itinerantes. Internet.
8. Análisis y aprendizaje. Actualización bianual de la oncoguía.

Tabla I.  
Sistema GRADE para la asignación de la calidad de la evidencia

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad de la evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
Estudio observacional	Baja	Datos escasos o imprecisos (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

\* 1: subir (+1) o bajar (-1) un nivel (por ejemplo, de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (por ejemplo, de alto a bajo); \*\* un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 2 (< 0,5), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles; \*\*\* un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 5 (< 0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann H, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6.

Tabla II.  
Sistema GRADE para la asignación de la fuerza de recomendación

	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
<b>Fuerte</b>	La inmensa mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estaría.	La mayoría de los pacientes debería recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
<b>Débil</b>	La mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada, pero un número importante de ellas no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations *J Clin Epidemiol* 2013;66:719-25.

## PARTE 2

### ONCOGUÍA SEGO:

### CÁNCER DE ENDOMETRIO

#### 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE) es el tumor ginecológico maligno más frecuente en España y el segundo en mortalidad tras el cáncer de ovario (1). A nivel mundial, el CE es la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres con 417.000 nuevos casos y 97.000 muertes en 2020 (2). Según los últimos datos, la incidencia en Europa es de 20,2 casos/100.000 mujeres/año y una mortalidad de 3,7 casos/100.000 mujeres/año (3).

En los últimos 30 años hemos asistido a un aumento en el número de diagnósticos y de la incidencia en una proporción del 1% anual. La mayor edad y el aumento de la obesidad en la población son dos factores claramente asociados a este incremento (2). El hecho de que cerca del 40% de los casos se diagnostiquen a partir de los 65 años y que las pacientes asocien con frecuencia obesidad y otras patologías, como diabetes e hipertensión, hacen del tratamiento de la enfermedad un reto para el especialista. La alta tasa de curaciones en estadios iniciales y supervivencias globales a los 5 años de alrededor del 80-85% han generado la falsa creencia de tratarse de una enfermedad de bajo riesgo para las pacientes.

Aunque la mayoría de las pacientes serán diagnosticadas a partir de los 55 años, hasta un 25% de los casos se diagnosticarán antes de esa edad y un 5-6% entre los 35-44 años. Por lo que la opción de preservación de la fertilidad en este grupo supondrá un reto, así como su posible relación a síndromes genéticos, como pueda ser el síndrome de Lynch (4).

En esta tercera edición de la Oncoguía Cáncer de Endometrio se incluyen cambios significativos tanto en diagnóstico como en opciones de tratamiento de la enfermedad: la superación de la dualidad propuesta por Bokhman en los años 80 del siglo pasado se ve definitivamente desplazada por los subtipos moleculares, la actualización de los tipos histológicos y la aplicación de dos grados, alto y bajo grado, en sustitución de los clásicos G1-G2-G3.

De gran importancia son los nuevos grupos de riesgo que incluyen la clasificación molecular; la implantación del ganglio centinela (GC) como técnica preferente en la valoración del estatus ganglionar; la desescalada en los tratamientos adyuvantes introduciendo los resultados de los estudios publicados en los últimos años.

Junto con la irrupción de la inmunoterapia, de reciente aprobación que ha supuesto un cambio en las estrategias futuras de tratamiento, la importancia en el diagnóstico-preVENCIÓN en el síndrome de Lynch y el tratamiento preservador de fertilidad en la paciente joven, son algunos de los cambios importantes que encontrarán en esta actualización.

#### 2. TIPOS HISTOLÓGICOS Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR

##### 2.1. TIPOS HISTOLÓGICOS

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2020 actualiza la definición de tipos histológicos de CE, y recomienda no usar la clasificación en tipos I y II de Bokhman, dado que no se adapta perfectamente a la realidad (1), reconociéndose diferentes tipos histológicos (Tabla I). El grupo de carcinomas endometrioides y de carcinomas serosos (incluyendo los tumores con el solapamiento morfológico) representan el 95% de todos los casos de CE.

Tabla I.  
Carcinomas endometriales y sus precursores:  
clasificación OMS 2020.

Tipo histológico	ICD-O
<b>Hiperplasia endometrial sin atipia</b>	
<b>Hiperplasia atípica (EIN)</b>	8380/2
<b>Carcinoma endometrioides</b>	8380/3
<b>Carcinoma seroso</b>	8441/3
<b>Carcinoma de células claras</b>	8310/3
<b>Carcinoma indiferenciado</b>	8020/3
<b>Carcinoma mixto</b>	8323/3
<b>Carcinoma escamoso</b>	8070/3
<b>Carcinoma mucinoso de tipo gastrointestinal</b>	8144/3
<b>Carcinoma mesonéfrico-like</b>	9113/3
<b>Carcinosarcoma</b>	8980/3
<b>Tumores neuroendocrinos</b>	8240/3

ICD-O: International Classification of Diseases for Oncology

###### 2.1.1. Carcinoma endometrioides

Es el tipo más frecuente, representa el 80% de los casos. La mayoría son carcinomas endometrioides de bajo grado (60%), predominantemente glandulares, mientras un 20%

son carcinomas endometrioides de alto grado, predominantemente sólidos. La OMS recomienda agrupar los grados 1 y 2 de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en la categoría de bajo grado, en contraposición a los de grado 3, como alto grado. Los carcinomas endometrioides de grado 3 son morfológicamente heterogéneos, lo que implica una importante variabilidad diagnóstica interobservador; esta heterogeneidad existe también a nivel molecular y en cuanto al pronóstico, lo que los hace el grupo preferente para utilizar la clasificación molecular.

Las antiguas variantes (escamosa, villoglandular) se reconocen ahora como patrones, ya que no implican variación en la biología del tumor. La clasificación de la OMS de 2020 incluye al carcinoma mucinoso como un patrón dentro del grupo de carcinomas endometrioides.

#### 2.1.1. Lesiones precursoras

El carcinoma endometriode está frecuentemente precedido por lesiones proliferativas endometriales, que tradicionalmente han estado catalogadas en diferentes tipos de clasificaciones. Las clasificaciones de la OMS de 2014 y 2020 han intentado unificar estos sistemas de clasificación. Para ello, se definen dos tipos de lesiones:

- Hiperplasia sin atipia: es una proliferación de glándulas endometriales de irregular tamaño y morfología, sin atipia citológica, y que obedece a un estímulo estrogénico exagerado; implica un riesgo de CE incrementado en 3-4 veces.
- Hiperplasia atípica/neoplasia endometriode intraepitelial: caracterizada por un marcado incremento del número de glándulas, con una alteración citológica (atipia), significativa en relación al endometrio adyacente. Esta lesión, que es clonal desde un punto de vista molecular, se asocia a una mayor incidencia de progresión a CE. Hasta el 30% de pacientes con el diagnóstico de hiperplasia atípica/neoplasia endometriode intraepitelial en una biopsia muestran focos de carcinoma endometriode en la pieza de histerectomía, aunque el tumor suele ser de bajo grado y escasamente invasor.

#### 2.1.2. Carcinoma seroso

Representa un 15% de los tumores endometriales, suelen tener arquitectura papilar, expresión anormal de p53 y p16, siendo el subtipo con peor pronóstico y causa del 40% de las muertes por CE (2). Se usó el término carcinoma intraepitelial para designar al carcinoma seroso cuando el tumor está limitado al epitelio endometrial, sin evidencia de invasión estromal o miometrial. Durante años, esta lesión ha sido interpretada como la forma precursora del carcinoma seroso. Sin embargo, la clasificación de la OMS de 2020 no recomienda utilizar este término, ya que los carcinomas serosos pueden extenderse a peritoneo, aún en ausencia de invasión del estroma endometrial. Los carcinomas serosos son tumores de alto grado por definición, y su inmunofenotipo se caracteriza por la expresión anormal de p53 (sobreexpresión o patrón null), consecuencia de mutaciones en el gen TP53.

Aproximadamente un 10% de cánceres de endometrio pueden tener ciertos rasgos de solapamiento, siendo muy

difícil la separación entre carcinoma seroso y carcinoma endometriode de alto grado. Estos casos generalmente requieren de estudios inmunohistoquímicos (IHQ), moleculares y de un muestreo amplio de la lesión para asignar un tipo histológico u otro.

A nivel molecular excepcionalmente presentan inestabilidad de microsatélites. Pero hasta un 30% de los carcinomas serosos tienen amplificación de HER-2 (3).

#### 2.1.3. Carcinoma de células claras

Subtipo de tumores con un patrón arquitectural heterogéneo (papilar, tubuloquístico, sólido) y citología característica (citoplasmas claros o eosinófilos). Inmunohistoquímicamente suelen ser positivos para HNF1β, Napsina A y más raramente Racemasa. La OMS recomienda utilizar criterios morfológicos muy estrictos para su diagnóstico. Los carcinomas de células claras son tumores de alto grado por definición, con una gran heterogeneidad molecular, compartiendo alteraciones típicas de otros subtipos tumorales, en diferentes proporciones.

#### 2.1.4. Carcinoma indiferenciado/desdiferenciado

Neoplasia epitelial maligna sin clara diferenciación celular, considerada de alto grado por definición. Cuando coexiste un componente celular indiferenciado con otro diferenciado (habitualmente subtipo endometriode de bajo grado), nos encontramos ante un carcinoma desdiferenciado. Aproximadamente el 50% de los carcinomas indiferenciados y el 50-66% de los desdiferenciados, presentarán inestabilidad de microsatélites (4).

#### 2.1.5. Carcinoma mixto

Tipo de carcinoma constituido por una mezcla de dos o más tipos histológicos de carcinoma de endometrio, de los que al menos un componente es seroso o célula clara. La OMS 2020 recomienda usar criterios rigurosos para su interpretación. Esta categoría diagnóstica no debe utilizarse para designar a las variantes morfológicas de los carcinomas endometrioides, serosos o de célula clara ni en los casos de carcinomas con morfología ambigua, carcinomas desdiferenciados o carcinosarcomas. Se acepta cualquier cantidad del componente menor, siempre que sea reconocible microscópicamente. Los carcinomas mixtos son tumores de alto grado por definición.

#### 2.1.6. Variantes inusuales

Incluye a los tipos mesonéfrico-like, mucinoso intestinal (tipo mucinoso gástrico/gastrointestinal) y al carcinoma escamoso. Son tumores inusuales y, aunque los datos son limitados, el de tipo mesonéfrico-like parece tener un comportamiento agresivo. El carcinoma escamoso y el de tipo mucinoso tienen un pronóstico dependiente del estadio al diagnóstico.

## 2.1.7. Carcinosarcoma

Se incluye en la clasificación de la OMS de 2020 como un tipo de carcinoma de endometrio. En la actualidad se acepta que son carcinomas que presentan una transformación morfológica hacia sarcoma, considerándose siempre de alto grado.

*Se recomienda seguir los criterios de tipo y grado histológico reflejados en la clasificación de la OMS 2020. Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

## 2.2. CLASIFICACIÓN MOLECULAR

The Cancer Genome Atlas (TCGA) publicó en 2013 una caracterización molecular del CE definiendo cuatro grupos (Tabla II) (5):

- CE con mutaciones en POLE (ultramutados), representados mayoritariamente por carcinomas endometrioides de grado 3, con muy buen pronóstico.
- CE con inestabilidad de microsatélites (hipermutado), generalmente endometrioides grado 3 y carcinomas desdiferenciados/indiferenciados, con pronóstico intermedio
- CE con patrón molecular no específico (baja variación en el número de copias genéticas), generalmente carcinomas endometrioides, habitualmente de bajo grado. Pronóstico intermedio-bueno.

Tabla II.

Clasificación molecular del cáncer de endometrio (2020).

Clasificación genómica (TCGA)	Clasificación clínica	Pronóstico
<b>Ultramutados (mutaciones en POLE)</b>	POLEmut	Excelente
<b>Hipermutados (con inestabilidad de microsatélites)</b>	MSI/MMRd	Intermedio
<b>Tumores con baja variación en el número de copias genéticas o patrón molecular no específico (<i>copy number low</i>)</b>	NSMP	Intermedio
<b>Carcinomas con alta variación en el número de copias, o serosos-like (<i>copy number high</i>)</b>	p53abn	Malo

POLEmut: subgrupo molecular con mutación en gen POLE. MSI/MMRd: subgrupo molecular con mutación en proteínas reparadoras de ADN. NSMP: subgrupo molecular que no presenta mutación en POLE, p53 o proteínas reparadoras de ADN tras realizarse los estudios moleculares/inmunohistoquímicos correspondientes. p53abn: Subgrupo molecular con mutación en p53

– CE con alta variación en el número de copias (seros-like), con alteraciones frecuentes en p53. Siendo habitualmente carcinomas serosos y un subgrupo de carcinomas endometrioides de alto grado. Pronóstico desfavorable.

Para la categorización molecular del CE se considera de validez clínica la utilización del estudio IHQ para la identificación de los subtipos moleculares subrogados. Para ello se propone un algoritmo simplificado con marcadores IHQ para p53, PMS2, MSH6 y análisis mutacional mediante secuenciación del gen POLE (6-9):

- **POLEmut:** las mutaciones patogénicas para los exones 9, 11, 13 y 14 del gen POLE, detectadas mediante NGS o Sanger, identifican a los tumores **POLEmut o ultramutado**.
- **MSI/MMRd:** la pérdida de expresión de PMS2 o MSH6 por estudio IHQ o la inestabilidad de microsatélites por estudio molecular (en ausencia de mutaciones en POLE), delimita al grupo hipermutado.
- **NSMP:** la ausencia de mutaciones en POLE, expresión normal de p53, y mantenimiento de la expresión de PMS2 y MSH6 define a los tumores con **patrón molecular no específico**, o con baja variación en el número de copias genéticas.
- **P53abn:** la presencia de patrón anormal de la expresión de p53, en ausencia de mutaciones de POLE y con expresión conservada de PMS2 y MSH6 define a los carcinomas con **alta variación en el número de copias**, o serosos-like. En cuanto a su estudio IHQ, requiere especial mención la valoración de p53 (Fig. 1):
  - **P53abn:** equivalente a mutación TP53.
  - 1.1. Patrón de sobreexpresión: casos con positividad intensa y difusa nuclear.
  - 1.2. Patrón null: casos con ausencia total de tinción nuclear. Es necesario observar tinción (débil y focal) en tejido estromal o no tumoral adyacente como control interno.
  - 1.3. Patrón citoplasmático en células tumorales (excepcional).
  - **P53wt:** equivalente a patrón no mutado/wild-type.
  - 1.1 Tinción nuclear débil parcheada y/o focal.

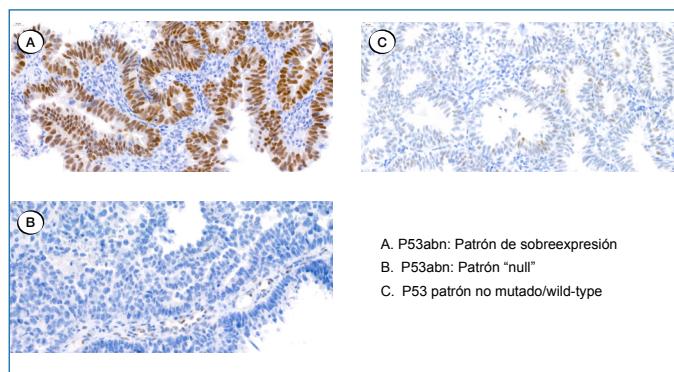


Fig. 1. Estudio inmunohistoquímico de expresión p53

La aplicación de este algoritmo simplificado ha permitido constatar que reproduce muy bien la estratificación pronóstica del TCGA. Ha resultado especialmente relevante en el subgrupo de carcinomas endometrioides de grado 3, porque este es el grupo de cánceres de endometrio en que

la aplicación de la clasificación molecular es más discriminatoria (10). En este grupo hay que incluir los tumores que morfológicamente son difíciles de diferenciar de los carcinomas serosos y los carcinomas endometrioides de alto grado.

Este algoritmo diagnóstico incluye también el estudio de expresión de las proteínas reparadoras de ADN, que deben ser testadas para establecer la categoría molecular, y añade información de cara a:

- Facilitar el cribado de síndrome de Lynch.
- Facilitar el diagnóstico, ya que la alteración de los genes de reparación del ADN es casi exclusiva de los carcinomas endometrioides.
- Por su implicación terapéutica en casos avanzados y/o recaída.
- Como parte de la clasificación molecular.

Se recomienda realizar la clasificación molecular a todos los cánceres de endometrio. En todos ellos, se recomienda realizar un estudio IHQ (al menos MSH6, PMS2 y p53). Debido a la dificultad de disponer de secuenciadores en todos los centros, el estudio de las mutaciones de POLE puede omitirse en los carcinomas endometrioides de bajo grado, pero se recomienda su estudio en todos los carcinomas de endometrio de alto grado.

**Se recomienda realizar estudio IHQ a todos los cánceres de endometrio para alteraciones de las proteínas reparadoras del ADN (PMS2 y MSH6, extendidos a MLH-1 y MSH2 si alguno de los primeros es anormal) y p53. Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.**

**Se recomienda la secuenciación de POLE a todos los carcinomas de endometrio de alto grado, pudiendo omitirse en los carcinomas endometrioides de bajo grado. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.**

### 2.3. ASPECTOS RELATIVOS A LA VALORACIÓN DE PIEZAS QUIRÚRGICAS

La International Collaboration of Cancer Reporting (ICCR) está actualizando los requerimientos para el informe patológico (11). La descripción provisional de los parámetros valorables se encuentra detallada en la tabla III.

#### 2.3.1. Invasión del espacio linfovascular

Es un parámetro importante en los esquemas de estratificación de riesgo en el CE. Es importante detallar su presencia, excluyendo artefactos, y detallar cuándo es focal o extensa (más de 5 focos de invasión). Aunque hay poco nivel de evidencia científica, parece un nivel razonable de discriminación.

Tabla III.

Recomendación de datos a incluir en el informe anatomicopatológico: basado en la propuesta de la International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) 2021.

El Informe anatomicopatológico ha de incluir como elementos imprescindibles:
<b>Macroscópicos:</b>
1- Tipos de muestra (tipo de biopsia o de pieza quirúrgica) y piezas remitidas
<b>Microscópicos:</b>
1- Tipo histológico (OMS, 2021)
2- Grado histológico FIGO (para carcinomas endometrioides)
3- Invasión miometrial
4- Invasión vascular-linfática (focal o extensa)
5- Invasión del estroma cervical
6- Afectación parametrial (si se remite parametrio)
7- Afectación vaginal (si se remite)
8- Afectación de epiplón (si se remiten)
9- Afectación de biopsias peritoneales (si se remiten)
10- Afectación de la serosa uterina
11- Afectación anexial
12- Afectación de márgenes de resección
13- Metástasis ganglionares (células tumorales aisladas, micro o macrometástasis)
14- Técnicas inmunohistoquímicas y moleculares practicadas
15- Estadio patológico provisional
El informe anatomicopatológico puede incluir como elementos no imprescindibles:
<b>Macroscópicos:</b>
1- Localización del tumor
2- Tamaño del tumor
3- Clave de secciones de bloques de parafina
4- Tamaño del epiplón (si es remitido)
<b>Diagnóstico:</b>
1- Subtipo tumoral en las neoplasias neuroendocrinas
2- Porcentaje de componentes en los carcinosarcomas
3- Porcentaje de invasión miometrial
4- Distancia del tumor mioinvasivo de la serosa
5- Afectación del epitelio cervical
6- Afectación del segmento uterino inferior
7- Profundidad de invasión del estroma cervical en los tumores en estadio II
8- Distancia de los márgenes de resección cervicales
9- Presencia de lesiones en el endometrio no tumoral
10- Presencia de células tumorales en el lavado peritoneal
11- Afectación extracapsular en ganglios linfáticos

#### 2.3.2. Valoración de la afectación ganglionar

Se recomienda la ultraestratificación del GC. Para ello se realizarán cortes seriados de todo el ganglio alternando la tinción con hematoxilina-eosina y tinción con citoqueratinas. En los casos en que se realice el análisis del GC mediante la técnica OSNA es recomendable la realización de citoqueratina 19 en la biopsia endometrial de diagnóstico.

Es importante reflejar en el informe, si se trata de:

- Macrometástasis ( $> 2$  mm o más de  $5 \times 10^3$  copias ARNm/ $\mu$ l de CK19).
- Micrometástasis ( $> 0,2-2$  mm o entre  $2,5 \times 10^3$  y  $5 \times 10^3$  copias ARNm/ $\mu$ l de CK19).
- Células tumorales aisladas ( $< 0,2$  mm o menos de  $2,5 \times 10^3$  copias de ARNm/ $\mu$ l de CK19).

**Se recomienda efectuar ultraestadificación o análisis por OSNA de todos los ganglios centinela obtenidos. Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.**

## 2.4. SÍNDROME DE LYNCH

La identificación de una pérdida de expresión en alguna de las proteínas reparadoras de ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), mediante IHQ en tejido tumoral, obliga a descartar un síndrome de Lynch, aunque solo estará presente en el 10% de estas pacientes. Recientemente se ha propuesto una alternativa coste-efectiva para evaluar por IHQ las proteínas reparadoras, que consiste en el análisis de inicio de MSH6 y PMS2. Solo en el caso de pérdida de expresión de alguna de estas dos proteínas se analizarán de MLH1 y/o MSH2. El estudio molecular de inestabilidad de microsatélites (MSI) mediante PCR es una alternativa al estudio IHQ, pero es un método más laborioso, requiere tejido no neoplásico de la paciente como control y no proporciona información del gen afectado.

En el caso de pérdida de expresión por IHQ de alguna proteína de reparación del ADN, se debe realizar un estudio para descartar la presencia de un síndrome de Lynch. El estudio de los genes reparadores mediante IHQ o análisis de MSI no permiten la identificación directa de pacientes

con síndrome de Lynch dado que la deficiencia de proteínas reparadoras y/o MSI se debe con frecuencia a mutaciones somáticas en el propio tumor o hipermetilación, y no a mutaciones germinales.

En los casos con pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 se debería realizar un análisis de hipermetilación del promotor de MLH1, que será la causa más frecuente, y que indicará que la pérdida de expresión se debe a un proceso somático y no germinal. En ausencia de hipermetilación, se recomienda la derivación a consejo genético para evaluar la presencia de una mutación de la línea germinal (Fig. 2).

La Sociedad Internacional de Patología Ginecológica (ISGyP) recomienda valorar el estatus de los genes reparadores de las proteínas de ADN a todas las pacientes con cáncer de endometrio independientemente de la edad al diagnóstico (8).

**Se recomienda realizar en tejido tumoral el estudio de proteínas reparadoras del ADN o inestabilidad de microsatélites en todas las pacientes. Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.**

## 3. CRIBADO POBLACIONAL Y GRUPOS DE RIESGO

### 3.1. CRIBADO POBLACIONAL

No existen estrategias de cribado poblacional eficientes y consensuadas, por lo que el estudio endometrial dirigido debe realizarse solo ante la presencia de síntomas de sospecha. Del mismo modo, en pacientes asintomáticas no se recomienda la realización de ecografía transvaginal (1).

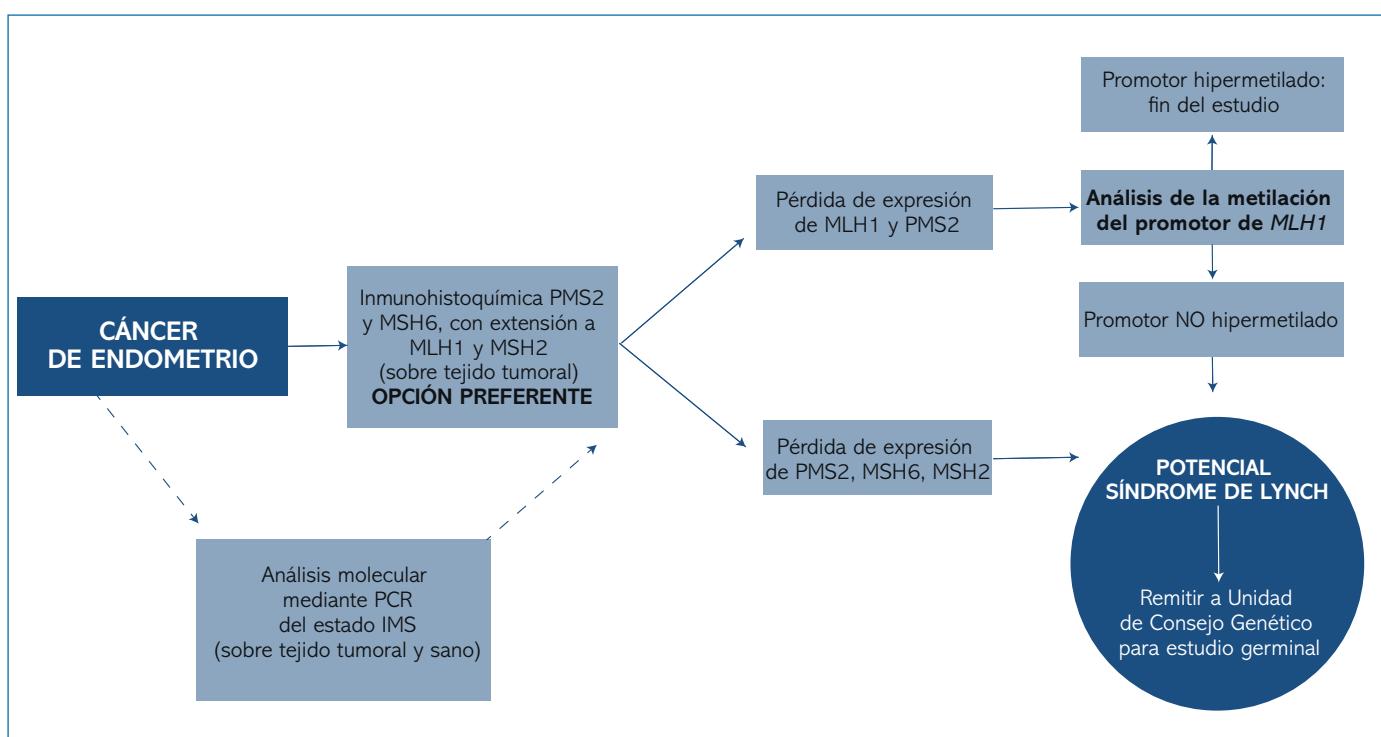


Figura 2. Cribado inmunohistoquímico de síndrome de Lynch. IMS: inestabilidad de microsatélites

### 3.2. CRIBADO EN GRUPOS DE RIESGO

La **obesidad** y las enfermedades asociadas al **síndrome metabólico** (diabetes, síndrome del ovario poliquístico) son factores de riesgo para el desarrollo de CE (2-5). Así mismo, las situaciones que implican un **exceso estrogénico** (tumores secretores de estrógenos, tratamiento hormonal estrogénico sin progesterona) también asocian un mayor riesgo de CE (6,7).

El CE es el tumor que se encuentra más fuertemente asociado a la obesidad, de manera que las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) normal presentan un riesgo del 3% de desarrollar CE a lo largo de la vida, mientras que en mujeres con IMC elevado el riesgo de cáncer puede incrementarse en más del 50% (2,8). Además, en los últimos años se evidencia un aumento de diagnósticos de CE en mujeres jóvenes obesas, generalmente asociando anovulación crónica, que suponen un reto terapéutico al no tener cumplido su deseo genésico (9).

El **tamoxifeno** presenta un efecto agonista estrogénico sobre el endometrio, duplicando el riesgo de padecer CE (10). Aun así, no se ha demostrado que el cribado durante el tratamiento con tamoxifeno resulte efectivo en reducir la mortalidad por CE. Se recomienda el estudio histológico con biopsia endometrial solo en caso de sangrado genital anómalo (11).

### 3.3. CRIBADO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE LYNCH

#### 3.3.1. Riesgo de cáncer en la población con síndrome de Lynch

La incidencia acumulada de CE en la población afecta de síndrome de Lynch depende de la mutación específica que origina el síndrome, variando entre 24-57% de riesgo acumulado a los 70 años (12). Presentan una edad media de aparición de la enfermedad más joven que la población general (48 años vs. 63 años), excepto en mujeres con mutación germinal MSH6, que presentan una edad media de aparición del CE superior (53 años) (13). El síndrome de Lynch se identifica en el 3% del total de los cánceres de endometrio, aunque en la población menor de 50 años constituye el 9% de los casos diagnosticados (14,15).

Esta población presenta un aumento de riesgo de padecer cáncer de colon (50-80% a lo largo de la vida) y cáncer de ovario (0-15% según la mutación) (12).

#### 3.3.2. Cribado en la población con síndrome de Lynch

Se recomienda un cribado anual en estas pacientes a partir de los 35 años, aunque esta edad puede cambiar en función del riesgo asociado a cada mutación y de la historia familiar de la paciente. El cribado consiste en la realización de una ecografía transvaginal y biopsia de endometrio (12).

Además, ante la presencia de patrones de sangrado genital anómalo, debe realizarse un estudio dirigido fuera del protocolo de cribado de la paciente.

#### 3.3.3. Cirugía profiláctica en la población con síndrome de Lynch

Se recomienda la realización de una histerectomía con anexectomía bilateral tras completar el deseo genésico, y preferiblemente antes de los 40 años (16,17). El momento de realizar la cirugía profiláctica debe discutirse de forma individualizada con cada paciente, en función del tipo de mutación, de la historia familiar y su deseo genésico. Posteriormente puede ofrecerse con seguridad tratamiento estrogénico sustitutivo a estas pacientes.

*No existen estrategias de cribado eficientes en población general ni en grupos de riesgo en el cáncer de endometrio. El estudio endometrial dirigido debe realizarse solo ante la presencia de síntomas de sospecha. Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

*Se recomienda un cribado anual en pacientes afectas de síndrome de Lynch a partir de los 35 años mediante una ecografía transvaginal y biopsia de endometrio, y estudio endometrial dirigido en caso de síntomas de sospecha. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

*Se recomienda en pacientes afectas con síndrome de Lynch la realización de una histerectomía con anexectomía bilateral tras completar deseo genésico y antes de los 40 años, si es posible. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

## 4. PROCESO DIAGNÓSTICO

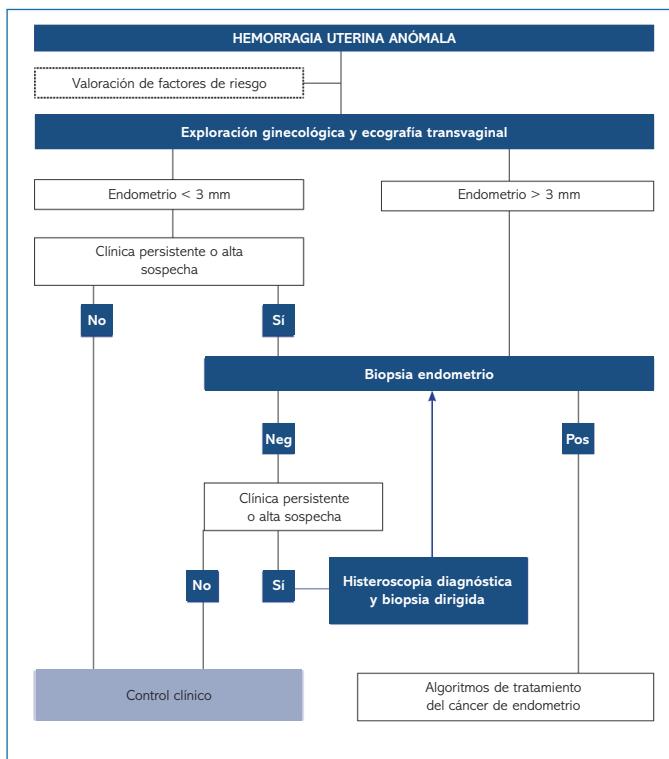
### 4.1. SÍNTOMAS DE SOSPECHA

El sangrado genital anómalo es el principal síntoma de sospecha de una neoplasia endometrial, en particular en pacientes posmenopáusicas o con factores de riesgo asociados (Algoritmo 1). Puede presentarse en forma de:

- Pérdida de sangre o flujo rosado en la posmenopausia. La prevalencia de sangrado genital posmenopáusico en pacientes afectas de CE es del 91%, independientemente del estadio tumoral. El riesgo de presentar un CE en las mujeres posmenopáusicas que sangran es del 9% (1).
- Pérdidas intermenstruales o menstruaciones anómalas y/o abundantes en mujeres premenopáusicas.

Otro síntoma de sospecha sería la secreción purulenta por genitales en pacientes de edad avanzada o la evidencia de un piometra.

La realización de pruebas diagnósticas invasivas en pacientes asintomáticas no ha demostrado beneficio pronóstico (2-6), por lo que el estudio histológico endometrial debe realizarse solamente ante la sospecha clínica.



**Algoritmo 1.** Proceso diagnóstico del cáncer de endometrio

## 4.2. ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL

Ante un síntoma de sospecha se recomienda la realización de una ecografía transvaginal, o en su defecto transrectal, que nos permite:

- Diagnosticar patología orgánica (miomas, pólipos): se recomienda el manejo específico para cada una de estas patologías.
- Medir el grosor endometrial en un corte longitudinal: se recomienda utilizar un punto de corte de 3 mm para indicar la realización de una biopsia endometrial en la paciente sintomática posmenopáusica (7-9).

## 4.3. BIOPSIA ENDOMETRIAL

Se recomienda realizar estudio histológico en las siguientes ocasiones:

- Ante la sospecha clínica (presencia de síntomas) y ecográfica (endometrio engrosado > 3 mm) (8,9).
- En caso de clínica persistente y ecografía de baja sospecha.

Se recomienda la realización de una biopsia endometrial mediante dispositivos de aspiración tipo cánula de Cornier de forma ambulatoria (10). Este tipo de biopsia presenta una tasa de falsos negativos cercana al 10%, por lo que si la biopsia endometrial no es satisfactoria o es negativa y persiste la clínica, se recomienda realizar una histeroscopia diagnóstica y biopsia dirigida o legrado uterino (11,12). No se recomienda la histeroscopia como método diagnóstico de primera elección (13-15).

Diferentes grupos han evidenciado la correlación excelente que existe entre el perfil molecular del CE en la biopsia diagnóstica y en la pieza quirúrgica (16,17). Por este motivo, se recomienda realizar la clasificación molecular del tumor desde el momento del diagnóstico, siempre que la muestra sea adecuada (tejido tumoral viable suficiente para

el análisis), ya que esta puede proporcionar información que resulte de interés para decidir el manejo quirúrgico de la paciente.

**.....**  
*Ante un síntoma de sospecha (sangrado genital anómalo o secreción genital purulenta) se recomienda la realización de una ecografía transvaginal. Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.*  
**.....**

**.....**  
*La biopsia endometrial debe realizarse ante síntomas de sospecha, inicialmente mediante dispositivos de aspiración tipo Cornier. La histeroscopia diagnóstica no se recomienda como método de primera elección. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*  
**.....**

**.....**  
*Se recomienda realizar la caracterización molecular del cáncer de endometrio en la biopsia diagnóstica. Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.*  
**.....**

## 5. ESTUDIO PREOPERATORIO

### 5.1. ESTADIFICACIÓN

La estadificación del CE es quirúrgica, siendo realizada según las normas de estadificación FIGO publicadas en 2009 (Tabla IV) lo que nos permite clasificar el CE en estadio inicial (FIGO I-II) o avanzado (IIII-IV) una vez realizada la cirugía. También puede ser usada la clasificación de la Union for International Cancer Control Tumor-Nódulos o ganglios linfáticos-Metástasis a distancia (UICC-TNM), permitiendo una estadificación clínica, siendo de utilidad en aquellas pacientes inoperables por criterios médicos.

Con todo ello, ante el diagnóstico de una paciente con CE antes de iniciar tratamiento, se recomienda la estadificación preoperatoria o clínica con pruebas de imagen usando criterios FIGO, permitiendo una correcta valoración preoperatoria de la enfermedad, individualizando el tratamiento a realizar (1).

### 5.2. VALORACIÓN PREOPERATORIA Y PRUEBAS DE IMAGEN

El estudio preoperatorio se orienta a decidir si la paciente es candidata al tratamiento quirúrgico, conociendo la extensión de la enfermedad y adecuando la radicalidad de la cirugía. Nos permite valorar el tipo y extensión de la cirugía, basándonos en factores de riesgo conocidos de recaída, como son el tipo y grado histológico (informados en la biopsia prequirúrgica) y la invasión miometrial, afectación ganglionar y/o extrauterina (valorado en las pruebas de imagen).

La valoración preoperatoria (Tabla V) recogerá una detallada anamnesis con valoración clínica, siendo importante la edad y las comorbilidades asociadas a la paciente, que

Tabla IV.

Clasificación Union for International Cancer Control (UICC) – TNM y clasificación FIGO.

ESTADIO FIGO		Descripción FIGO	T (tumor)	N (ganglios linfáticos)	M (metástasis)
I		Tumor confinado al cuerpo del útero	T1	NO	MO
IA		No invasión del miometrio o inferior a la mitad	T1a	NO	MO
IB		Invasión del miometrio igual o superior a la mitad	T1b	NO	MO
II		Tumor que invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero <sup>1</sup>	T2	NO	MO
III		Extensión local y/o regional del tumor <sup>2</sup>	T3	NO-N1	MO
IIIA		Tumor que invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos	T3a	NO	MO
IIIB		Afectación vaginal y/o parametrial	T3b	NO	MO
IIIC1		Ganglios pélvicos positivos	T1-T3	N1	MO
IIIC2		Ganglios para aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos	T1-T3	N1	MO
IVA		Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto	T4	Cualquier N	MO
IVB		Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales	Cualquier T	Cualquier N	M1

<sup>1</sup>La afectación glandular endocervical debe considerarse como estadio I y no como estadio II.<sup>2</sup>La citología positiva se debe informar de forma separada sin que modifique el estadio.

pueden contraindicar la cirugía y/o limitar su extensión (2).

Las pruebas de imagen a realizar previa a la cirugía dependerán de 2 factores:

- Extensión de la enfermedad: estadio inicial (enfermedad confinada al útero) o estadio avanzado (enfermedad extrauterina).
- El tipo y grado histológico tumoral.

En los **estadios preoperatorios iniciales (aparentemente confinados a útero) e histología de bajo grado**, se recomienda la resonancia magnética (RM) pélvica y/o la ecografía transvaginal/transrectal para la valoración local a nivel uterino (invasión miometrial, afectación de estroma cervical), en función de la disponibilidad de cada centro (3-5).

No existe evidencia de la superioridad de ninguna de ellas. La ecografía ginecológica describe con precisión la extensión local del tumor, incluyendo la valoración anexial, pero no permite la valoración ganglionar (6). Sus principales limitaciones se centran en ser una prueba observador-dependiente, mejorando cuando es realizada por un ecografista experto, mostrando una mayor reproducibilidad inter-observador y una mayor correlación con los hallazgos histopatológicos (7). Por otro lado, la RM tiene una elevada concordancia inter-observador y permite descartar la afectación ganglionar.

En los **estadios preoperatorios avanzados (sospecha de afectación extrauterina) y/o histologías de alto grado**, deberá descartarse enfermedad a distancia (ganglionar, peritoneal, metastásica), estando recomendado tomografía

computerizada (TC) tóraco-abdómino-pélvico con contraste (8). El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) no se recomienda como evaluación preoperatoria de rutina en estas pacientes (9), podrá valorarse en situaciones concretas, como en la recaída.

No existe consenso del uso de marcadores tumorales preoperatorios (fundamentalmente Ca 125 y HE-4) ya que no se ha podido establecer su utilidad clínica ni valores de corte, por lo que no se recomienda su determinación de forma rutinaria (10).

En pacientes con estadios avanzados y/o presencia de comorbilidades se recomienda la aplicación de un protocolo de recuperación intensificada (ver Oncoguía SEGO de Recuperación intensificada en Ginecología Oncológica 2021).

### 5.3. GRUPOS DE RIESGO PREOPERATORIOS O CLÍNICOS

Según la extensión del tumor tras la exploración física y pruebas de imagen, así como las características patológicas y moleculares de la biopsia diagnóstica, se definen los grupos de riesgo preoperatorios. En estos grupos de riesgo no se incluyen algunas características patológicas como la invasión del espacio linfovaskular, ya que no es posible conocerla antes de la cirugía. La asignación a estos grupos puede no coincidir con el grupo de riesgo patológico o definitivo, que vendrá definido por el estudio patológico

Tabla V.  
Valoración y estudio de extensión preoperatorio.

<b>Anamnesis</b>	Identificación de factores de riesgo. Valoración de estado general de la paciente. Identificar comorbilidad asociada y tratamientos. Valoración geriátrica si precisa.
<b>Exploración física</b>	Exploración general y ginecológica. Valoración vía abordaje.
<b>Analítica completa</b>	Hemograma, bioquímica y estudio de coagulación básico.
<b>Rayos X tórax y electrocardiograma</b>	Estudio preanestésico
<b>Ecografía ginecológica</b>	Estadificación local: tamaño uterino y tumoral, valoración infiltración miometrial, valoración infiltración estroma cervical y valoración anexial.
<b>RM abdomino-pélvica</b>	Estadificación loco-regional: infiltración miometrial del estroma cervical y enfermedad extrauterina (anexial y ganglionar). Uso secuencias T2, de alta resolución en los 3 planos y estudio dinámico con contraste. Secuencias de difusión para valoración tumoral, ganglionar y peritoneal, con correlación con planos morfológicos. El estudio debe alcanzar vasos renales para valoración completa del retroperitoneo, permitiendo valorar variantes vasculares de interés quirúrgico.
<b>TC tóraco-abdomino-pélvico</b>	Valoración de la enfermedad extrauterina: afectación ovárica, ganglionar, peritoneal o metastásica. Indicado en histologías de alto grado y en aquellos casos con sospecha de enfermedad avanzada. De utilidad en aquellas pacientes con diagnóstico incidental de cáncer de endometrio tras histerectomía o con estadificación incompleta. Obligatorio uso de contraste.
<b>Protocolo de Recuperación Intensificada</b>	Se recomienda su realización en pacientes con estadios avanzados y/o presencia de comorbilidades (ver Oncoguía SEGO de Recuperación Intensificada en Ginecología Oncológica 2021).

exhaustivo de las piezas quirúrgicas, y será determinante para la decisión sobre el tratamiento adyuvante.

*en pacientes de histología de alto grado y/o sospecha de enfermedad extrauterina. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

### 5.3.1. Estadio preoperatorio inicial

Son tumores que tras el estudio preoperatorio (exploración física y pruebas de imagen) se consideran limitados al útero (confinados a útero), es decir, tumores sin sospecha de afectación extrauterina.

Se establecen los siguientes grupos de riesgo preoperatorio, que se correlacionan con el riesgo de enfermedad ganglionar oculta. En función de si en la pieza de biopsia se ha podido realizar el estudio de clasificación molecular se plantean dos opciones (Figs. 3-4). Solo los tumores POLE-mut y p53abn tienen unas recomendaciones específicas, el resto de los grupos moleculares (MMRd y NSMP) se clasifican en grupos de riesgo según sus factores histológicos y pruebas de imagen.

*En la actualidad la solicitud de PET-TC o marcadores tumorales no se recomiendan en el estudio rutinario preoperatorio de la paciente con neoplasia de endometrio. Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: débil a favor.*

### 5.3.2. Estadio preoperatorio avanzado

Se trata del CE que tras estudios preoperatorios (evaluación clínica, pruebas de imagen) presenta extensión más allá del útero.

*En casos seleccionados (estadios avanzados y/o comorbilidades), se recomienda la aplicación de un protocolo de recuperación intensificada. Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

## 6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

### 6.1. HISTERECTOMÍA Y ANEXECTOMÍA BILATERAL

La base del tratamiento quirúrgico del CE es la histerectomía total con doble anexectomía (Algoritmo 2). La histerectomía radical no está indicada de forma rutinaria para el tratamiento del estadio II, y solo se contempla para la obtención de márgenes libres de tumor (1-4).

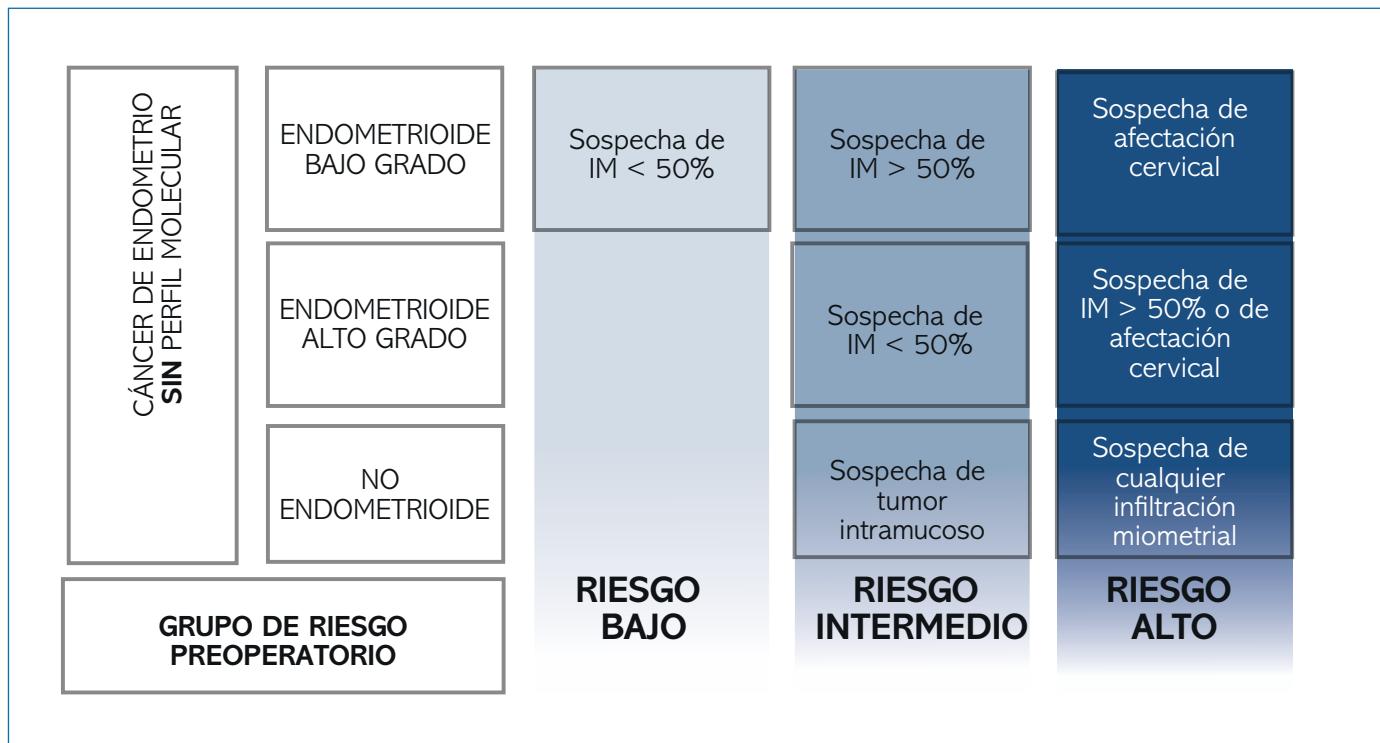
La **preservación ovárica**, realizándose en estos casos salpingiectomía bilateral, puede considerarse en pacientes que presentan las siguientes características:

- Edad < 45 años.

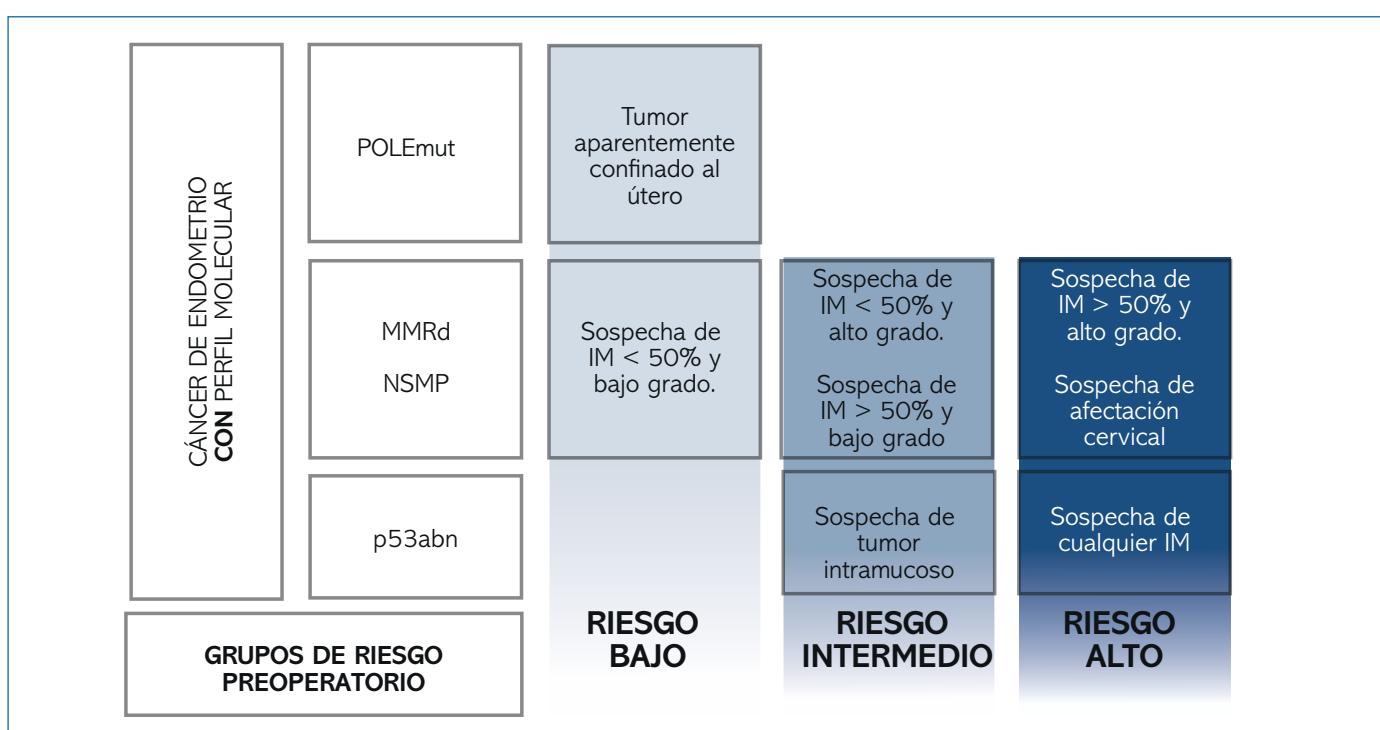
*La valoración locoregional de la enfermedad puede ser realizada con RM pélvica y/o ecografía ginecológica realizada por experto. Para la valoración de enfermedad a distancia y/o ganglionar debe ser realizada con TC, recomendándose*

- Histología endometrioide, bajo grado histológico.
- Infiltración miometrial < 50%.
- Ausencia de hallazgos en el estudio preoperatorio de afectación ovárica o extra-uterina.
- Ausencia de antecedentes familiares de cáncer que impliquen un riesgo de cáncer de ovario, por ejemplo, mutación BRCA o síndrome de Lynch.

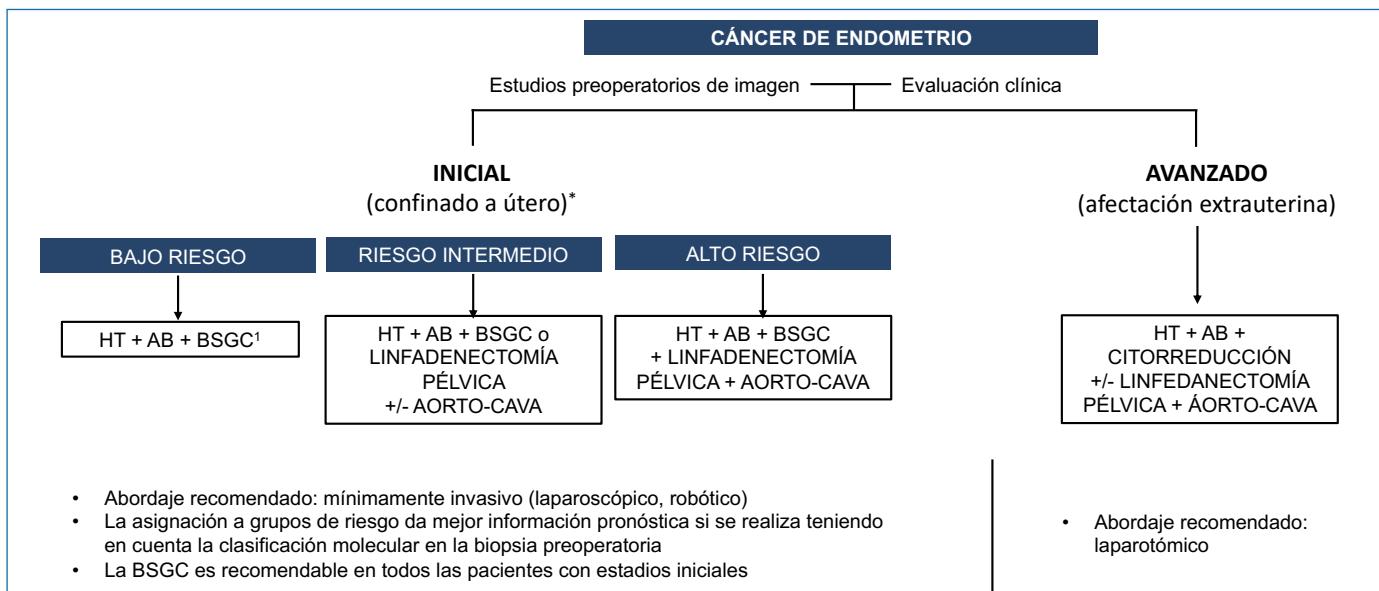
.....  
**La histerectomía total con doble anexectomía es la base del tratamiento del cáncer de endometrio. La histerectomía radical se realizará con el objetivo de conseguir márgenes libres de tumor. Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor**  
.....



**Figura 3.** Grupos de riesgo preoperatorio aparentemente confinados al útero sin clasificación molecular. \*Aparentemente confinados a útero: tumores que tras estudio preoperatorio(exploración física y pruebas de imagen) se consideran limitados al útero (no sospecha de afectación extrauterina). IM: invasión miometrial.



**Figura 4.** Grupos de riesgo preoperatorio aparentemente confinados al útero con clasificación molecular. \*Aparentemente confinados a útero: tumores que tras estudio preoperatorio(exploración física y pruebas de imagen) se consideran limitados al útero (no sospecha de afectación extrauterina). IM: invasión miometrial. POLEmut: Subgrupo molecular con mutación en gen POLE. MMRd: Subgrupo molecular con mutación en proteínas reparadoras de ADN. NSMP: Subgrupo molecular que no presenta mutación en POLE, p53 o proteínas reparadoras de ADN p53abn: Subgrupo molecular con mutación en p53.



#### Algoritmo 2. Tratamiento quirúrgico propuesto.

\*Grupo de riesgo preoperatorio aparentemente confinados a útero: tumores que tras estudio preoperatorio (evaluación clínica y pruebas de imagen) se consideran limitados al útero (no sospecha de afectación extrauterina).

<sup>1</sup>Si técnicamente no se puede hacer BSGC no se recomienda linfadenectomía pélvica de estadificación en este grupo

HT: histerectomía. AB: anexectomía bilateral. BSGC: biopsia selectiva ganglio centinela

.....  
*La ooforectomía puede evitarse en pacientes seleccionadas, siempre que no presenten factores de riesgo de cáncer de ovario. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*  
.....

## 6.2. LINFADENECTOMÍA PÉLVICA Y AORTO-CAVA

Conocer el estado ganglionar en las pacientes afectas de CE es importante para reducir el riesgo de recaída y muerte asociada al tumor, dado que las pacientes con enfermedad ganglionar se benefician de forma significativa de asociar quimioterapia a la radioterapia adyuvante. Aún así, este procedimiento debería reservarse a las pacientes con riesgo de enfermedad ganglionar, ya que se asocia a fenómenos adversos intra y posoperatorios, tales como el linfocele y linfedema. En estudios prospectivos randomizados se evidencia que la linfadenectomía sistemática carece de valor terapéutico por sí misma en estadios iniciales (5,6).

Aún así, existen estudios retrospectivos que sugieren beneficios en la supervivencia de las pacientes de alto riesgo a las que se realiza linfadenectomía (7-11). En la actualidad, dos ensayos clínicos están en marcha con el objetivo de evaluar el impacto en la supervivencia de la linfadenectomía pélvica y aorto-cava: ECLAT (12) y SEPAL-P3 (13).

Con la evidencia actual disponible, la linfadenectomía sistemática en estadios iniciales debe realizarse con fines exclusivamente de estadificación, ya que permite clasificar a las pacientes en grupos de riesgo de recaída para orientar la decisión sobre el tratamiento adyuvante.

Existe un gran debate sobre la necesidad de realizar estudio ganglionar aórtico en pacientes sin enfermedad ganglionar pélvica. Estudios clásicos apuntaban a una elevada incidencia de enfermedad aórtica en pacientes con ganglios pélvicos negativos, lo que justificaba la realiza-

ción de la linfadenectomía aórtica independientemente del estado ganglionar pélvico (14). Estudios más recientes han comunicado resultados diferentes en este sentido, indicando tasas de enfermedad ganglionar aórtica aislada del 1-3% (15-16), que podría aumentar hasta el 5% en histologías no endometrioides (16). Además, la incidencia de enfermedad ganglionar aórtica aislada es aún menor si se utiliza la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) con ultraestadificación para estudio ganglionar pélvico. En el estudio SHREC, la incidencia de enfermedad aórtica aislada fue del 1% (17), no se identificó ningún caso en el ensayo FIRES (18) y solo uno en el SENTOR (19).

La extensión de la linfadenectomía aorto-cava en caso de ser necesaria también es un punto de discusión. Estudios publicados indican que existe una elevada tasa de enfermedad ganglionar supramesentérica, lo que justificaría su realización hasta la vena renal izquierda (14,16).

No se recomienda la restadificación para el estudio ganglionar de pacientes con hallazgo de CE incidental en una pieza de histerectomía que cumpla criterios histológicos de bajo riesgo de recaída. En los casos en los que la restadificación con linfadenectomía pudiera implicar una modificación del tratamiento adyuvante, esta deberá ser valorada de forma individualizada. Si el resultado de la estadificación ganglionar no modificara el tratamiento adyuvante propuesto, se recomienda no realizarla (20,21).

En estadios avanzados (FIGO III) existen estudios retrospectivos que evidencian que la realización de una linfadenectomía aorto-cava podría tener impacto sobre la supervivencia de las pacientes con sospecha de enfermedad ganglionar (22-24). En estadios IVB no existe evidencia del impacto de la linfadenectomía sistemática, y la mayoría de las guías clínicas recomiendan realizar la linfadenectomía solo con objetivo de citorreducción (14,16).

*La linfadenectomía sistemática pélvica y aórtica en estadios iniciales se realiza con fines de estadificación. Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

*Si se realiza una linfadenectomía aorto-cava de estadificación, esta debe incluir el territorio supramesentérico hasta el cruce de vena renal izquierda. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

*La restadificación con linfadenectomía debe ser valorada solo en aquellos casos en los que el resultado pueda suponer una modificación del tratamiento adyuvante. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

### 6.3. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

La BSGC es una estrategia de estudio ganglionar alternativa a la linfadenectomía sistemática que presenta similar capacidad diagnóstica, asociando una menor morbilidad quirúrgica y posoperatoria. Múltiples estudios prospectivos y retrospectivos avalan la sensibilidad de la BSGC para diagnosticar el estado ganglionar en los tumores en estadio inicial (tumores confinados al útero) (18,25,26), con una sensibilidad para la detección de la enfermedad metastásica del 96% y un valor predictivo negativo del 99,7% (33).

El objetivo de la BSGC es conseguir una detección pélvica bilateral en la paciente (34,35). Ante un GC pélvico bilateral negativo, la posibilidad de presentar enfermedad aórtica no diagnosticada es inferior al 3%, variando en función de la histología y del estadio del tumor (0-5%) (32).

Las tasas de detección global de GC son de entorno al 83 %, con una tasa de detección pélvica bilateral alrededor del 56% (36). El factor que más impacta en la detección pélvica bilateral es el lugar de la inyección (56% en inyección cervical vs. 33% en inyecciones uterinas) y el tipo de trazador utilizado, siendo el verde de indocianina el que mayor drenaje bilateral presenta (75%) (33).

#### 6.3.1. Ultraestadificación

La BSGC permite la identificación de ganglios en lugares anatómicos inusuales o metástasis de pequeño tamaño, que podrían ser obviados con la linfadenectomía sistemática. La técnica de detección del GC debe ir asociada a un protocolo de **ultraestadificación** (ultraseccionamiento y tinción con citoqueratinas o técnica OSNA), lo que permite obtener el máximo beneficio diagnóstico (27).

La ultraestadificación aumenta el diagnóstico de enfermedad ganglionar respecto al estudio histológico clásico (28), y en metanálisis publicados se observa que entre el 37% y el 71% de las pacientes con ganglios positivos presentaron enfermedad de bajo volumen (29,33). Aunque el pronóstico de las pacientes con células tumorales aisladas parece favorable y similar al de las pacientes con ganglios negativos (30), existe evidencia de que las pacientes con microme-

tástasis sí que se beneficiarían del tratamiento adyuvante con quimioterapia (31).

#### 6.3.2. Ventajas de la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela

Las ventajas descritas en tumores confinados al útero son las siguientes:

- **En pacientes de riesgo bajo preoperatorio** que no serían candidatas a linfadenectomía sistemática (20), ofrece un estudio diagnóstico del estado ganglionar que de otro modo no se realizaría. La tasa de afectación ganglionar en este grupo es entorno al 10% en algunos estudios (25), con más de la mitad de los casos diagnosticados por presencia de enfermedad ganglionar de bajo volumen. Además, si tras los estudios histológicos definitivos la paciente es considerada de riesgo intermedio, la BSGC nos informa del estado ganglionar y permite evitar la re-estadificación.
- **En pacientes de riesgo intermedio preoperatorio** la BSGC puede sustituir a la realización de una linfadenectomía pélvica sistemática. En este grupo se evidencia una afectación ganglionar próxima al 15% (25), y se considera necesario realizar una linfadenectomía sistemática de la hemipelvis que no presente drenaje (37).
- **En pacientes de riesgo alto preoperatorio** la BSGC ofrece un estudio añadido al que nos proporciona la linfadenectomía, ya que nos aporta el valor de la ultraestadificación y nos permite así detectar enfermedad de bajo volumen. En este grupo de pacientes, la tasa de afectación ganglionar con BSGC puede llegar hasta el 40% (38). También en este grupo se acumula la mayor tasa de falsos negativos (cercana al 5%), sobre todo en los tipos histológicos no endometrioides. Por el momento, no existe evidencia suficiente para estudiar a estas pacientes solo con BSGC, aunque múltiples estudios y metanálisis están en marcha intentando evaluar esta cuestión, y probablemente en el futuro la estadificación solo con BSGC se convierta en una estrategia válida también para este grupo. La recomendación es realizar de forma concomitante el estudio con BSGC y linfadenectomía sistemática, hasta que se obtengan elevadas tasas de detección bilateral y una alta sensibilidad, y al mismo tiempo se disponga de mayor evidencia que permita utilizar solo la BSGC (19).

Respecto a los resultados oncológicos de las pacientes diagnosticadas con BSGC, diferentes estudios retrospectivos y metanálisis no hallan diferencias en la supervivencia global, tiempo libre de enfermedad ni recurrencias de estas pacientes frente a las estadificadas mediante linfadenectomía (39-40).

*Se recomienda la realización de la BSGC con ultraestadificación en todas las pacientes con cáncer de endometrio aparentemente confinado al útero en el estudio preoperatorio. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

*El hallazgo de células tumorales aisladas en el estudio del ganglio centinela no modifica la indicación de adyuvancia. Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

#### 6.4. METÁSTASIS OVÁRICA O TUMOR SINCRÓNICO DE OVARIO

El hallazgo de afectación ovárica por CE es un reto diagnóstico, ya que plantea la duda de que se trate de un CE en estadio IIIA o un cáncer de ovario y endometrio sincrónicos. Existe evidencia que indica que la afectación simultánea del endometrio y ovario por un tumor endometrioido de bajo grado presenta un pronóstico favorable, por lo que se recomienda manejar a las pacientes sin tratamiento adyuvante en los siguientes casos (20,41):

- Histología endometrioides de bajo grado.
- Invasión miometrial < 50%.
- Ausencia de invasión linfo-vascular.
- Ausencia de otra enfermedad metastásica asociada.

*Se recomienda no realizar tratamiento adyuvante a las pacientes que presentan tumores endometrioides de bajo grado en endometrio y ovario, con infiltración miometrial inferior al 50% y sin evidencia de diseminación a distancia. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: débil a favor.*

#### 6.5. VÍA DE ABORDAJE

El **abordaje mínimamente invasivo** (laparoscópico o robótico) del CE ofrece los mismos resultados oncológicos que la cirugía abierta en las pacientes afectas de CE en estadio inicial, con más rápida recuperación y menor morbilidad asociada al procedimiento (42-44,48-54).

La seguridad oncológica de los procedimientos mínimamente invasivos se ha demostrado en estudios prospectivos y retrospectivos con seguimiento a largo plazo (48-53), incluso en pacientes con tumores de alto riesgo preoperatorio (45-47) y en pacientes obesas y de edad avanzada (54-57).

En relación a la cirugía mínimamente invasiva, algunos estudios ponen en duda la seguridad oncológica del uso del manipulador uterino en pacientes con CE (58), no existiendo en la actualidad ninguna contraindicación para usarlo. A pesar de ello, como en cualquier cirugía oncológica, se debe evitar al máximo la manipulación, fragmentación y la exposición del tumor en el campo quirúrgico. Para ello se debe realizar una cuidadosa técnica quirúrgica y un adecuado uso del manipulador (evitando la perforación uterina, selección adecuada del tipo de movilizador, no fragmentación del útero...).

La cirugía puede realizarse por vía abdominal o vaginal en pacientes que presenten contraindicación para la vía de abordaje de elección o en pacientes con comorbilidad.

En estadios avanzados la vía de elección es la **cirugía abierta**, dado que no existe evidencia de la seguridad del

abordaje mínimamente invasivo en estos estadios. En casos seleccionados y en centros con elevada experiencia, se puede optar por la vía mínimamente invasiva, especialmente en aquellas pacientes con poca carga de enfermedad y en que se prevea la posibilidad de realizar una citorreducción completa.

*La vía de abordaje de elección en el cáncer de endometrio en estadio preoperatorio inicial es la mínimamente invasiva (laparoscópica, robótica). Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

*La vía de abordaje de elección en el cáncer de endometrio en estadio avanzado es la cirugía abierta (laparotómica). Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

#### 6.6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RECOMENDADO SEGÚN GRUPO DE RIESGO PREOPERATORIO

##### 6.6.1. Estadio preoperatorio inicial

Se trata del CE que tras estudios preoperatorios (evaluación clínica y pruebas de imagen) se considera limitado al útero. Su tratamiento vendrá determinado por el GRUPO DE RIESGO PREOPERATORIO al que pertenezca el tumor, que al mismo tiempo informa del riesgo de enfermedad ganglionar oculta (Figs. 2-3, Algoritmo 2).

###### Riesgo bajo

**Cirugía:** hysterectomía total con anexectomía bilateral y BSGC.

- Aunque no requiere estudio ganglionar, se recomienda la realización de BSGC, especialmente en tumores de tamaño > 2 cm por el mayor riesgo de que la biopsia preoperatoria no represente la totalidad del tumor.
- Si no hay drenaje del GC en una hemipelvis no es preciso realizar linfadenectomía selectiva de ese territorio ganglionar.
- Si técnicamente no se puede hacer BSGC no se recomienda linfadenectomía pélvica de estadificación.

###### Riesgo intermedio

**Cirugía:** hysterectomía total con anexectomía bilateral y BSGC o linfadenectomía pélvica bilateral con linfadenectomía aorto-cava opcional (en grupos que no dispongan de la técnica de BSGC).

- Precisa como mínimo de estudio ganglionar pélvico bilateral.
- Si no existe drenaje del GC en una hemipelvis se debe realizar la linfadenectomía selectiva de ese territorio ganglionar.
- Si un GC pélvico es patológico para micro o macrometástasis en estudio intraoperatorio no es preciso pro-

seguir con el estudio ganglionar pélvico (solo se recomienda la extirpación de adenomegalias si las hubiera), y se recomienda pasar a realizar el estudio ganglionar aórtico

- La linfadenectomía aórtica está recomendada en este grupo en caso de identificar algún ganglio pélvico positivo, no estando justificada en ausencia de enfermedad ganglionar pélvica.
- En caso de no disponer de la técnica de BSGC, la linfadenectomía pélvica es suficiente para el estudio ganglionar de este grupo de pacientes.

#### Riesgo alto

**Cirugía:** histerectomía total con anexectomía bilateral y BSGC con linfadenectomía pélvica bilateral y linfadenectomía aorto-cava.

- La BSGC permite diagnosticar enfermedad de bajo volumen en este grupo de alto riesgo de enfermedad ganglionar y se recomienda su realización en todos los casos.
- Si un GC pélvico es patológico para micro o macrometástasis en estudio intraoperatorio no es preciso proseguir con el estudio ganglionar pélvico (solo se recomienda la extirpación de adenomegalias si las hubiera), y se recomienda pasar a realizar el estudio ganglionar aórtico.
- A pesar de que en otras guías clínicas se recomienda sustituir la linfadenectomía pélvica bilateral por la BSGC, en pacientes con tumores de alto riesgo preoperatorio en grupos con alta experiencia en BSGC, en la actualidad no existe suficiente evidencia para prescindir de la estadificación ganglionar completa.
- Otras recomendaciones: exploración de cavidad, biopsias de lesiones sospechosas, omentectomía inframesocólica de estadificación en tumores de histología serosa, carcinosarcoma e indiferenciados.

#### 6.6.2. Estadio preoperatorio avanzado

**Cirugía:** histerectomía total con anexectomía bilateral y citorreducción con objetivo no enfermedad residual con o sin linfadenectomía sistemática pélvica y aorta-cava.

- Se trata del CE que tras estudios preoperatorios (evaluación clínica y pruebas de imagen) presenta extensión más allá del útero.
- En estadios avanzados, la obtención de una citorreducción quirúrgica óptima ha demostrado en estudios retrospectivos un aumento del intervalo libre de enfermedad y una mejor supervivencia global de las pacientes (59-63).
- En pacientes en estadios IVA preoperatorio en que se valore que se puede realizar una citorreducción óptima, se puede considerar valorando los riesgos de la cirugía exenterativa.
- En pacientes en estadios IVB con afectación ganglionar inguinal, si no existe otra contraindicación para la cirugía, el objetivo debe ser una citorreducción óptima.
- En pacientes con enfermedad a distancia (metástasis pulmonares, hepáticas...) y buen estado general se puede plantear, con indicación paliativa, la realización de

una histerectomía con doble anexectomía, en casos en los que la paciente presente dolor o sangrado anemizante.

**Se recomienda remitir a las pacientes en estadio inicial preoperatorio intermedio o de alto riesgo y en estadio avanzado a centros dotados con Unidad de Ginecología Oncológica y Comité de Tumores Ginecológicos para decidir el mejor tratamiento para cada caso.**

#### 6.7. PACIENTE INOPERABLE

Se consideran pacientes inoperables aquellas con condiciones médicas desfavorables que desaconsejan/contraindican la cirugía o anestesia. Deben ser valoradas por ginecólogos y anestesistas de elevada experiencia en pacientes de alta morbilidad, para que sean descartadas por estos motivos. Las razones pueden ser problemas cardiovasculares, eventos vasculares cerebrales o periféricos agudos, enfermedad pulmonar severa, hemofilia... También la obesidad mórbida puede ser un criterio de inoperabilidad, aunque puede ser solventado en manos experimentadas.

En estas pacientes debe hacerse una evaluación clínica para plantar tratamiento. Se recomienda realizar una biopsia endometrial para diagnóstico (tipo histológico y grado). El estudio de extensión se recomienda el mismo protocolo que las pacientes candidatas a cirugía (Tabla V).

En pacientes inoperables por criterios médicos se ofertarán opciones de tratamiento radioterápico, si bien los resultados en cuanto a supervivencia no son equiparables a la cirugía. El tratamiento se basará en radioterapia radical (externa y/o braquiterapia [BT]) y/o quimioterapia según estadios y fragilidad de la paciente.

Las recomendaciones se establecen en función del estadio por pruebas de imagen:

- Infiltración miometrial < 50% (por RM) e histología bajo grado: BT exclusiva.
- Infiltración miometrial > 50% y/o afectación cervical (por RM): combinación de radioterapia externa y BT.
- Afectación extrauterina (ganglionar, vaginal, metastásica...): combinación de radioterapia externa con sobreimpresión ganglionar, BT y quimioterapia, según situación de la paciente.

La combinación de radioterapia externa y BT logra el control a nivel pélvico de la enfermedad en el 85-93% de estadios confinados a útero, y el 70-74% de estadios con afectación cervical por pruebas de imagen (64).

.....  
*En pacientes inoperables por criterios médicos, debe ofrecerse tratamiento de radioterapia externa y braquiterapia, aunque las cifras de control local y supervivencia son inferiores a la cirugía. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*  
.....

#### 7. FACTORES PRONÓSTICOS: GRUPOS DE RIESGO DE RECAÍDA

Existe una serie de factores generales asociados al riesgo de recaída que orientan el pronóstico de estas pacientes (Tabla VI).

Tabla VI.  
Factores pronósticos en cáncer de endometrio.

	BUEN PRONÓSTICO	PRONÓSTICO INTERMEDIO	MAL PRONÓSTICO
<b>Afectación ganglionar</b>	Células tumorales aisladas: no valor pronóstico y se considera NO (i+)	Micrometástasis: peor pronóstico y se consideran N1	Macrometástasis: mal pronóstico y se consideran N1
<b>Grado histológico</b>	Endometrioides bajo grado	-	Endometrioides alto grado Histología no endometrioides
<b>Invasión linfovascular</b>	ILV ausente o focal	-	ILV extensa
<b>Tamaño tumoral</b>	Tamaño tumoral < 2 cm	Tamaño tumoral ≥ 2 cm	-
<b>Patrón molecular</b>	Tumores POLEmut	Tumores NSMP Tumores MMRd	Tumores p53abn
<b>Edad</b>	< 60 años	≥ 60 años	-

ILV: invasión linfovascular. POLEmut: subgrupo molecular con mutación en gen POLE. NSMP: subgrupo molecular que no presenta mutación en POLE, p53 o proteínas reparadoras de tumor tras realizarse los estudios moleculares/immunohistoquímicos correspondientes. MMRd: Subgrupo molecular con mutación en proteínas reparadoras de tumor. p53abn: subgrupo molecular con mutación en p5.

Tras la cirugía de estadificación o citorreducción, y habiendo completado el estudio anatomo-patológico de las piezas quirúrgicas obtenidas, se establecen grupos de riesgo de recaída que condicionarán la decisión de tratamiento adyuvante (Tabla VII). Estos grupos están basados en diferentes factores pronósticos conocidos del CE, recientemente modificados por ESGO (1).

Es importante recordar que los grupos de riesgo de recaída (bajo, intermedio, intermedio alto y alto riesgo) no deben usarse hasta que la cirugía no haya sido realizada, dado que precisan de características que solo pueden ser obtenidas tras el estudio histológico (invasión linfovascular, infiltración miometrial real, afectación ganglionar...). Del mismo modo, la clasificación FIGO es quirúrgica, con lo que solo puede ser usada tras la cirugía para poder catalogar a los pacientes (Tabla IV).

Una vez más, se recomienda el uso de la clasificación molecular, dado que ofrece cambios en la indicación del tratamiento adyuvante, reservándose una clasificación basada solo en factores clínico-patológicos para aquellos centros que no tengan implementada la determinación molecular.

## 8. TRATAMIENTO ADYUVANTE

### 8.1. INTRODUCCIÓN

Desde la edición de la anterior Oncoguía SEGO Cáncer de endometrio 2016 se han producido cambios importantes en las recomendaciones de tratamiento adyuvante, se ha incorporado la clasificación molecular y modificaciones en factores clínico-patológicos a la hora de la toma de decisiones. Estos cambios se han producido tras las publicaciones de los estudios: PORTEC 3 (1), actualización a 10 años de PORTEC 2 (2) y GOG 249 (3), que han condicionado la modificación de los grupos de riesgos:

- El estadio II pasa del grupo de alto riesgo al intermedio-alto.

- Tumores no endometrioides en estadio IA, sin invasión miometrial, pasan del grupo de alto riesgo al intermedio.
- Estadio IA de alto grado con invasión linfovascular negativa o focal pasa del grupo de riesgo intermedio-alto al intermedio.
- Se incluye el concepto de enfermedad residual tras la cirugía en los tumores avanzados.

### 8.2. CONCEPTOS CLAVE

El tratamiento de radioterapia externa (RTE) se realizará de forma preferente con radioterapia de intensidad modulada (IMRT). El tratamiento de BT será guiado por imagen, habitualmente con planificación de TC en casos ya intervenidos o de TC/RM en tumores inoperables.

El esquema de quimioterapia más utilizado en adyuvancia es una combinación con carboplatino (AUC 5) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) cada 21 días 4-6 ciclos. Otra opción es el tratamiento complementario con quimio-radioterapia concurrente con cisplatino en esquema trisemanal y secuencialmente 4 ciclos con carboplatino y paclitaxel, según esquema PORTEC-3 (1).

Las recomendaciones del tratamiento adyuvante serán explicadas según los grupos de riesgo. Se ha realizado una recomendación conjunta de los tratamientos adyuvantes de radioterapia y quimioterapia.

La tabla VII resume las indicaciones de tratamiento adyuvante según los grupos de riesgo, considerando la clasificación molecular si estuviera disponible. Así, los tumores POLEmut tienen muy buen pronóstico y no se benefician de tratamiento adyuvante (estadio I-II). Por otro lado, los tumores con mutación en p53 (p53abn), son los que tienen peor pronóstico y mayor beneficio con el tratamiento citotóxico.

Varios estudios publicados en los últimos años evalúan el papel de la quimioterapia y de la radioterapia en el contexto adyuvante (PORTEC-3, GOG 249 y GOG-258). Como ya se ha mencionado previamente, generalmente el beneficio es

más claro en estadios III y IV tras cirugía citorreductora y con radioterapia secuencial (1-3).

En estadios iniciales (I-II) con factores de riesgo (grupos pronósticos intermedio-alto y alto) la indicación de la quimioterapia adyuvante es controvertida. Los tumores endometriales con histología serosa, células claras, carcinosarcomas y tumores indiferenciados tienen un comportamiento más agresivo y consecuentemente un mayor riesgo de recaída local y a distancia. Estos tumores casi siempre

son subsidiarios de tratamiento adyuvante con quimioterapia. Solo ante un estadio IA, sin infiltración miometrial y con estadificación quirúrgica completa, podría obviarse, aunque incluso en estos casos la indicación terapéutica debería individualizarse, sobre todo en tumores p53abn.

No hay datos para prescindir de radioterapia. Atendiendo al riesgo de recaída local o sistémica del tumor se decidirá la mejor secuencia de tratamiento.

Tabla VII.  
Tratamiento adyuvante según estadios y factores de riesgo.

	CLASIFICACIÓN MOLECULAR DESCONOCIDA	CLASIFICACIÓN MOLECULAR CONOCIDA	RECOMENDACIÓN
RIESGO BAJO	-Estadio IA endometriode, bajo grado + ILV negativa o focal.	-I-II POLEmut endometriode, sin enfermedad residual. -IA MMRd/NSMP endometriode, bajo grado, ILV negativa o focal.	<b>No tratamiento adyuvante.</b>
RIESGO INTERMEDIO	-Estadio IB endometriode, bajo grado, ILV negativa o focal. -Estadio IA endometriode, alto grado, ILV negativa o focal. -Estadio IA no endometriode (seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, mixto) sin invasión miometrial.	-IB MMRd/NSMP endometriode, bajo grado, ILV negativa o focal. -IA MMRd/NSMP endometriode, alto grado, ILV negativa o focal. -IA p53abn y/o no endometriode sin invasión miometrial.	<b>Braquiterapia<sup>1</sup>.</b>
RIESGO INTERMEDIO-ALTO	-Estadio I endometriode con ILV extensa, independientemente del grado y profundidad de invasión. -Estadio IB endometriode alto grado, independientemente de ILV. -Estadio II.	-Estadio I MMRd/NSMP endometriode, ILV exenta, independientemente del grado y de invasión miometrial. -Estadio IB MMRd/NSMP endometriode, alto grado, independientemente de ILV. -Estadio II MMRd/NSMP endometriode.	<b>Braquiterapia</b> <b>-RTE +/- BT:</b> si ILV extensa y/o estadio II. <b>-Se puede considerar QT adyuvante:</b> si ILV extensa y/o alto grado.
RIESGO ALTO	-Estadio III-IVA sin enfermedad residual. -Estadio I-IVA no endometriode (seroso, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, mixto) con invasión miometrial y sin enfermedad residual.	-Estadio III-IVA MMRd/NSMP endometriode sin enfermedad residual. -Estadio I-IVA p53abn endometriode con invasión miometrial, sin enfermedad residual <sup>2</sup> . -Estadio I-IVA MMRd/NSMP seroso, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma con invasión miometrial, sin enfermedad residual.	<b>-RTE (+/- boost BT)</b> <b>+ QT:</b> concurrente y adyuvante o QT-RT secuenciales <sup>3</sup> .
AVANZADOS	-Estadio III-IVA con enfermedad residual. -Estadio IVB.	-Estadio III-IVA de cualquier subgrupo molecular con enfermedad residual. -Estadio IVB de cualquier subgrupo molecular.	<b>-QT</b> y valorar RTE ± BT. -HT, QT. -Si progresión a valorar inmunoterapia. RTE paliativa.

<sup>1</sup>Puede omitirse BT en pacientes < 60 años. Pacientes con p53abn limitado a pólipos sin invasión miometrial, no se recomienda tratamiento adyuvante.

<sup>2</sup>Estadio III-IVA endometriode POLEmut y estadios I-IVA MMRd/MSMP células claras con invasión miometrial, no hay datos publicados sobre el no uso de tratamiento adyuvante. Se recomienda inclusión en ensayos clínicos prospectivos.

<sup>3</sup>QT exclusivamente puede ser una alternativa.

La realización de la clasificación molecular propuesta debe realizarse de forma integrada y en conjunto, ante la posibilidad de encontrarse pacientes que puedan ser clasificadas en 2 grupos al mismo tiempo, por ejemplo, pacientes POLEmut y p53 abn, deben ser catalogadas como POLEmut.

ILV: invasión linfovascular. RTE: radioterapia externa. BT: braquiterapia. QT: quimioterapia. HT: hormonoterapia

POLEmut: subgrupo molecular con mutación en gen POLE. NSMP: subgrupo molecular que no presenta mutación en POLE, p53 o proteínas reparadoras de tumor tras realizarlo los estudios moleculares/inmunohistoquímicos correspondientes. MMRd: subgrupo molecular con mutación en proteínas reparadoras de tumor. p53abn: subgrupo molecular con mutación en p5

## 8.3. TRATAMIENTO ADYUVANTE SEGÚN LOS GRUPOS DE RIESGO

### 8.3.1. Grupo de riesgo bajo

En las pacientes que pertenecen al grupo de riesgo bajo de recaída puede evitarse el uso de radioterapia adyuvante tras los datos de PORTEC 2, que define a estas pacientes como un grupo de muy buen pronóstico y que no se beneficia de recibir adyuvancia (2).

### 8.3.2. Grupo riesgo intermedio

Los datos actualizados del estudio PORTEC 2 (2) con pacientes de riesgo intermedio e intermedio alto confirman los resultados publicados a los 5 años: sigue existiendo una equivalencia en recaídas vaginales para BT y RTE, se observa un incremento de las recaídas pélvicas, pero sin diferencias en metástasis ni en la supervivencia cáncer específica. Se encontraron diferencias importantes en las complicaciones derivadas de la RTE vs. BT, si bien la RTE de este estudio se realizó con técnicas antiguas, no incluyendo técnicas de IMRT. En el análisis de recaída pélvica, presentaron peor pronóstico con BT aquellas con factores de riesgo: invasión linfovascular extensa, p53 y expresión de L1CAM, motivo por el que han sido excluidas de este grupo de riesgo intermedio las pacientes que los presentan (4).

Por todo ello, en grupo riesgo intermedio:

1. Se recomienda BT como tratamiento adyuvante exclusivo para una mayoría de pacientes, aunque en mujeres menores de 60 años no realizar tratamiento adyuvante puede ser una opción.
2. El tratamiento adyuvante con RTE aumenta el periodo libre de enfermedad, sin impacto en la supervivencia.

3. No existe evidencia de beneficio de tratamiento sistémico en este grupo de pacientes.

### 8.3.3. Grupo de riesgo intermedio alto

- **Braquiterapia:** tras la actualización del PORTEC 2 (2), estas pacientes se benefician de usar solo BT, disminuyendo el riesgo de complicaciones fundamentalmente digestivas frente a la RTE (5). Puede ser una opción BT exclusiva en estadio II de bajo grado y con estudio ganglionar negativo.
- **Radioterapia externa:** se recomienda en estadio II y estadio I con invasión linfovascular extensa (6-9).
- **Quimioterapia:** puede considerarse la adición de quimioterapia adyuvante en casos seleccionados con tumores en estadio IB- II de alto grado y tumores en estadio I - II con Invasión linfovascular extensa (1,3).

### 8.3.4. Grupo de riesgo alto

El estudio PORTEC 3 (1) muestra un beneficio significativo en supervivencia global del tratamiento combinado con quimioradioterapia a las pacientes afectas de CE de alto riesgo.

Posteriormente, y en un análisis por subgrupos, se observó que las pacientes con estadios I-II de alto riesgo no obtuvieron beneficio en la supervivencia global con quimioradioterapia frente a RTE y sí un empeoramiento en la tolerancia y en la calidad de vida. Sí se evidenció que el mayor beneficio de añadir quimioterapia se observaba en las pacientes con estadios III y en aquellas con histología serosa.

El estudio GOG-249 (3) comparó BT seguida de quimioterapia 3 ciclos frente a RTE en pacientes con estadios I y

Estudio	Población	Brazo experimental	Brazo control	Resultados
PORTEC-3	- Endometrioide estadio I G3 con infiltración miometrial o ILV - Endometrioide II-III - Seroso y células claras	RTE y cisplatino (50 mg/m <sup>2</sup> día 1º y 29º) Carboplatino AUC 5/6 Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> Cada 3 semanas, 4 ciclos	RTE	SLF 5 años HR 0,70; 95% IC 0,52-0,94 SG 5 años HR 0,70 95% IC 0,51-0,97 SLF estadio III HR 0,61 95% IC 0,42-0,89 SLF estadio I/II HR 0,87 95% IC 0,56-1,36
GOG-258	- Estadios III-IV - Histología serosa o células claras independientemente de estadio	RTE y cisplatino (50 mg/m <sup>2</sup> día 1º y 29º) Carboplatino AUC 5/6 Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> Cada 3 semanas, 4 ciclos	Carboplatino AUC 6 Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> Cada 3 semanas, 6 ciclos	SLR 5 años HR,9 95% IC 0,74-1,10 Recaída vaginal 5 años HR 0,36, 95% IC 0,16-0,82 Recaída ganglionar pélvica/paraaórtica HR 0,43, 95% IC 0,28-0,66 Recaída a distancia HR 1,36, 95% CI 1-1,86
GOG-249	- Alto riesgo - Estadio I/II histología células claras	BT y carboplatino AUC 6 Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> Cada 3 semanas, 3 ciclos	RTE con/sin boost (afección cervical, seroso/células claras)	SLR 5 años, HR 0,92, 90% IC 0,69-1,23 SG 5 años HR 1,04 95% IC 0,71-1,52

ILV: Invasión linfovascular; RTE: radioterapia externa; BT: braquiterapia; SLF: Supervivencia libre de fallo; SG: Supervivencia global; SLR: Supervivencia libre recaída; AUC: área bajo la curva.

**Figura 5.** Ensayos clínicos que evalúan papel de la radioterapia y quimioterapia en cáncer de endometrio de alto riesgo de recaída \*Adaptado de Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, et al. Endometrial cancer. Nat Rev Dis Primers 2019;7:88c.

II. No se encontraron diferencias en supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia global entre los grupos, pero sí un incremento significativo de la toxicidad en el grupo de quimioterapia. El estudio GOG-258 comparó el brazo de PORTEC de radioterapia-quimioterapia concurrente y secuencial con quimioterapia exclusiva, no encontrando diferencias en la supervivencia global, pero sí un incremento de recidivas pélvicas y paraórticas en el brazo de quimioterapia exclusiva y un mayor porcentaje de recaídas a distancia en el brazo de quimioterapia-radioterapia (10). La figura 5 presenta un resumen sobre los ensayos clínicos que evalúan papel de la radioterapia y quimioterapia en estas pacientes.

El análisis exploratorio por grupos moleculares en pacientes incluidas en el estudio PORTEC 3 (9) muestra el impacto del tratamiento adyuvante en función de los subtipos moleculares:

- Las pacientes P53abn fueron las que mayor beneficio obtuvieron del uso combinado de quimioterapia-radiotherapy, siendo el grupo de peor pronóstico.
- Las pacientes POLEmut y MMRd son las que menos beneficio obtuvieron del tratamiento combinado. No hay suficiente evidencia para hacer una recomendación sobre la adyuvancia en pacientes POLEmut en estadios III-IV
- Las pacientes NSMP podrían beneficiarse del tratamiento combinado
- El beneficio del tratamiento combinado en estadios I y II de células claras no está bien definido, son pocas las pacientes que se incluyeron en el PORTEC3, pero solo mostraron beneficio con quimioterapia los serosos. Su comportamiento parece similar a los endometrioides de alto grado (11-12).

#### 8.4. ENFERMEDAD RESIDUAL O CON MÁRGENES AFECTOS TRAS CIRUGÍA

Se recomienda el uso de RTE y quimioterapia adyuvantes en pacientes con estadio III y enfermedad ganglionar residual tras cirugía.

Se recomienda el uso de RTE y quimioterapia adyuvantes en pacientes que tras cirugía presentan afectación en márgenes parametrial, vaginal o en pared pélvica.

En los casos con enfermedad ganglionar residual en cualquier localización, la RTE debe realizarse sobre ganglios iliacos y paraórticos, con la utilización de dosis adicional de RTE (*boost*) de forma integrada o secuencial, utilizando siempre IMRT. En el estudio RTOG 1203 se demostró que la radioterapia IMRT obtenía menores índices de complicaciones gastrointestinales y genitourinarias, tanto en los resultados clínicos del estudio como en las valoraciones realizadas por los pacientes (13-14). Así mismo, en un análisis del PORTEC 3 se confirma que las pacientes que reciben tratamiento con IMRT tienen menos toxicidad aguda (grado 3 o superior) durante el tratamiento y menor toxicidad crónica (grado 2 o superior, especialmente diarrea y toxicidad hematológica).

En los tumores irsecciónales localmente debe considerarse tratamiento combinado con RTE-quimioterapia y braquiterapia guiada por imagen 3D, a dosis radicales.

#### 8.5. HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

No se recomienda el uso de hormonoterapia adyuvante del CE con estadificación quirúrgica adecuada puesto que no ha demostrado su efecto protector ante la aparición de posibles recaídas.

Los gestágenos o los inhibidores de aromatasa son una opción como tratamiento primario en las pacientes clínicamente inoperables o que no desean someterse a tratamiento quirúrgico y que no sean tributarias de tratamiento radioterápico. También es una opción válida en pacientes subsidiarias de preservación de fertilidad. Las diferentes opciones terapéuticas se reflejan en el apartado de enfermedad avanzada.

*En pacientes catalogadas como grupo de bajo riesgo de recaída no debe realizarse tratamiento adyuvante. Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

*En pacientes catalogadas como grupo de riesgo intermedio se recomienda braquiterapia. Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

*En pacientes catalogadas como grupo de riesgo intermedio alto se recomienda braquiterapia. En pacientes con estadio II, estadio I con invasión linfovascular difusa, estadios I-II con células claras MMRd/NSMP se recomienda RTE. Debe considerarse quimioterapia adyuvante en casos seleccionados con tumores alto grado e invasión linfovascular extensa. Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

*En pacientes catalogadas como grupo de riesgo alto se recomienda quimioterapia-radioterapia concurrente o secuencial. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: débil a favor.*

*Se recomienda RTE y quimioterapia adyuvantes en pacientes con estadio III y enfermedad ganglionar residual tras cirugía. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

*La hormonoterapia es un tratamiento válido en pacientes no tributarias de cirugía o radioterapia. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: a fuerte a favor.*

## 9. ENFERMEDAD IRRESECALE Y DEBUT METASTÁSICO

### 9.1. ENFERMEDAD IRRESECALE

En estos casos se recomienda la administración de RTE en combinación con quimioterapia. En los casos con enfermedad ganglionar residual en cualquier localización, la RTE debe realizarse sobre ganglios iliacos y paraórticos, con la utilización de dosis adicional de RTE (*boost*) de forma integrada o secuencial, utilizando siempre IMRT.

En los tumores localmente irresecables debe considerarse tratamiento combinado con RTE-quimioterapia y braquiterapia guiada por imagen 3D, a dosis radicales.

En pacientes con carcinomatosis peritoneal en los que la cirugía primaria óptima no es factible, se podría administrar quimioterapia y si la respuesta es buena, en casos seleccionados, realizar una cirugía con intención de citorreducción completa, de forma similar como se realiza en el esquema neoadyuvante en cáncer de ovario.

### 9.2. DEBUT METASTÁSICO

Las recomendaciones de tratamiento sistémico son similares a las indicadas en el apartado de recaída sistémica.

*En pacientes irresecables debe administrarse RTE en combinación con quimioterapia. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: a fuerte a favor.*

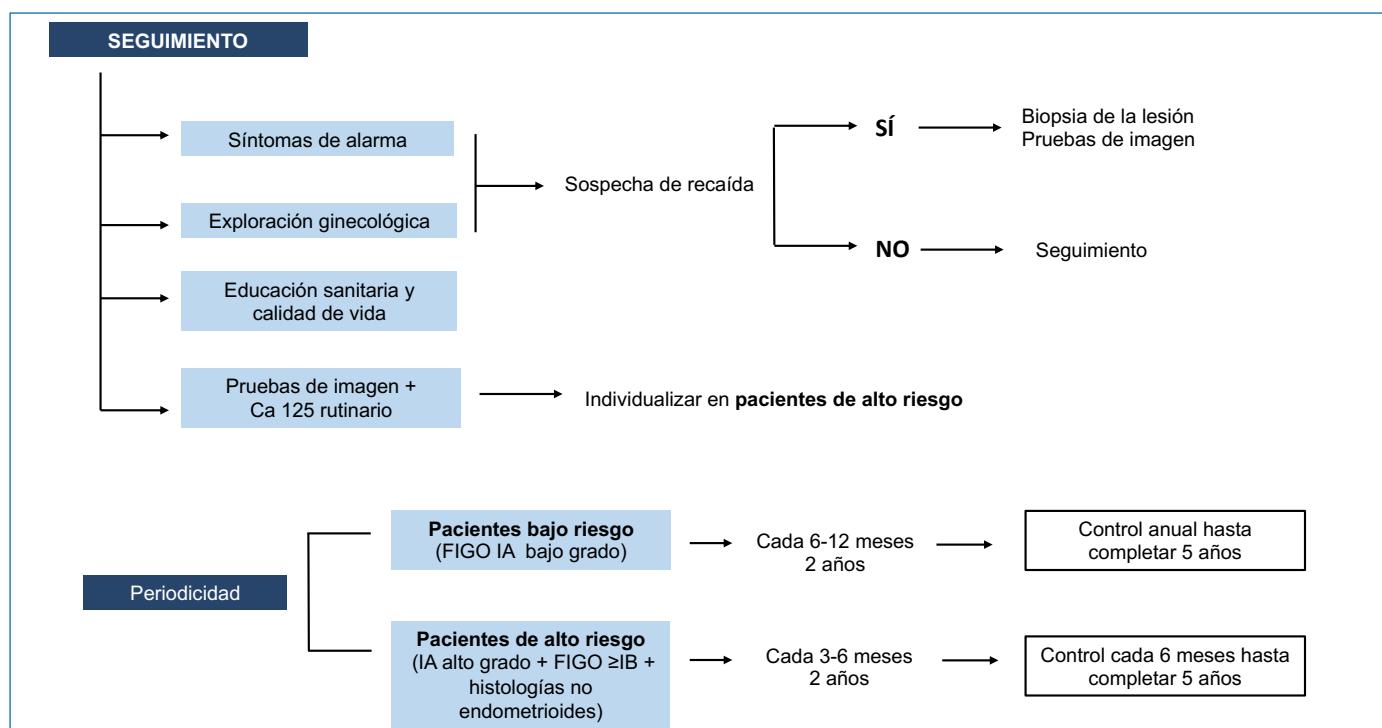
*En los tumores localmente irresecables se añadirá braquiterapia guiada por imagen 3D, a dosis radicales. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*

## 10. SEGUIMIENTO

El objetivo de la vigilancia postratamiento está dirigido a la detección temprana de la enfermedad recurrente y a la valoración de las complicaciones a largo plazo de los tratamientos realizados. Actualmente no hay evidencia que avale un seguimiento específico de estas pacientes una vez completado su tratamiento primario, dado que no se ha observado una mejora en su supervivencia (1,2).

Recientemente han sido publicados los resultados del estudio TOTEM (3), en el que se valoró un seguimiento intensivo, con exploración física, pruebas de imagen (TC y ecografía pélvica), determinación de Ca 125 y citología de cúpula, comparado con un seguimiento básico con exploración física. Las pacientes fueron divididas en 2 grupos: bajo riesgo (FIGO IA G1 -G2) y alto riesgo ( $\geq$  FIGO IA G3 y no endometrioides). La tasa de recaída fue del 12,3%, no se observaron diferencias entre las dos modalidades de seguimiento en los diferentes subgrupos.

La mayoría de las recaídas ocurren los 3 primeros años del seguimiento, siendo lo más frecuentes las recaídas pélvicas (sobre todo en cúpula vaginal). Por ello el seguimiento se basa en la monitorización de síntomas clínicos y en la exploración física, ya que el 75% de las recaídas serán sintomáticas. Debe informarse a la paciente de los posibles signos de recaída que, aun siendo muy inespecíficos, son orientativos: sangrado genital, anorexia, pérdida de peso inexplicable, dolor pélvico, estreñimiento persistente de



**Algoritmo 3.** Seguimiento.

Bajo grado: endometrioides G1-G2

Alto grado: endometrioides G3

nueva aparición, disnea o tos recurrente (4). Respecto a la exploración física, la paciente debe ser explorada con espéculo (valoración de vagina y cúpula) y tacto bimanual. Cualquier lesión sospechosa identificable durante el examen pélvico debe ser biopsiada (Algoritmo 3).

La citología vaginal no está recomendada, dado que las recurrencias vaginales son detectadas por exploración física. De la misma forma la determinación de Ca 125 no debe realizarse de forma rutinaria, se valorará en aquellas pacientes con estadios avanzados o carcinoma seroso de endometrio. El nivel de Ca125 por sí solo no debe influir en las decisiones de tratamiento.

En las **pacientes bajo riesgo (FIGO IA bajo grado)** no se recomienda la ecografía transvaginal u otras pruebas de imagen, reservándose solo cuando exista sospecha de enfermedad recurrente, evitando el riesgo de irradiación innecesaria. Tampoco la citología vaginal ni marcadores tumorales seriados (5). El seguimiento se realizará con exploración física cada 6-12 meses.

En las **pacientes de alto riesgo (IA alto grado, FIGO ≥ IB e histologías no endometrioides)**, se individualizará el uso rutinario de pruebas de imagen y marcadores tumorales como parte del seguimiento. Se recomienda la realización de exploración física cada 3-6 meses, individualizando la necesidad de TC cada 6-12 meses según recomendaciones del estudio TOTEM.

En pacientes con diagnóstico de CE está triplicado el riesgo de desarrollo de segunda neoplasia con lo que la educación sanitaria es importante: disminución de peso, ejercicio físico regular, prevención del síndrome metabólico, cese del hábito tabáquico y consejo nutricional. A su vez, cada vez más importante, el impacto de los tratamientos realizados sobre la repercusión en la sexualidad de la paciente.

## 10.1. TERAPIA ESTROGÉNICA

El uso de terapia estrogénica continua en pacientes jóvenes (< 40-45 años) con CE en las que se realiza anexectomía bilateral es un tema controvertido, con escaso nivel de evidencia.

El CE de histología de bajo riesgo es una neoplasia hormono-dependiente (estrógenos-progesterona), siendo una de las rutas metabólicas en su etiopatogenia el estímulo estrogénico mantenido sin oposición progestágena (anovulación crónica, obesidad...) por lo que la administración de estrógenos exógenos podría generar un riesgo de recaída, ante la persistencia de estímulo estrogénico.

Existen alternativas terapéuticas para el manejo de la sintomatología de una menopausia precoz (control de sofocos, osteoporosis, atrofia vaginal...), derivado de la experiencia en pacientes con cáncer de mama en las que la terapia estrógenica está totalmente contraindicada.

La última revisión de Cochrane limita su indicación debido al escaso nivel de evidencia disponible (6). Si es preciso su uso, deberá ser totalmente individualizado, explicando detalladamente los pros/contras, pudiendo ser administrada en aquellos estadios iniciales de bajo riesgo confinado al útero y siempre que hayan fallado las medidas previas. Recientes estudios valoran la administración conjunta de estrógenos con progesterona en pauta cíclica, no pudiendo recomendarlo por su escaso nivel de evidencia (7).

**El seguimiento en pacientes con cáncer de endometrio será realizado con anamnesis dirigida con especial atención a los signos/síntomas de sospecha y la exploración ginecológica. Según esta primera valoración, se indicarán pruebas complementarias si se precisa. Nivel de evidencia: moderado. Grado de Grado de recomendación: fuerte a favor.**

**La realización de citología vaginal, ecografía ginecológica, marcadores tumorales y pruebas de imagen no está recomendada en las pacientes de bajo riesgo. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.**

**Debe individualizarse la realización de marcadores tumorales y pruebas de imagen en las pacientes de alto riesgo. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.**

**La periodicidad de seguimiento será cada 6-12 meses los dos primeros años en pacientes de bajo riesgo, siendo cada 3-6 meses los 2 primeros años en aquellas de alto riesgo. Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: débil a favor.**

## 11. TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA

La recaída del carcinoma de endometrio suele presentarse los 3 primeros años tras el diagnóstico inicial (68-90% de las mismas), siendo la forma de presentación más común el sangrado (vaginal, rectal o vesical). Es importante conocer que el mayor porcentaje de recaídas se presentará en aquellas pacientes con estadios avanzados al diagnóstico (1,2).

Tras la recaída y antes de plantearse tratamiento, se debe realizar un estudio completo para definir tipo de recaída (local/a distancia-única/múltiple), tratamiento radioterápico previo y situación actual de la paciente (ECOG, fragilidad), recomendándose en todos los casos posibles la confirmación histológica, manejo multidisciplinar e individualizado (Algoritmo 4).

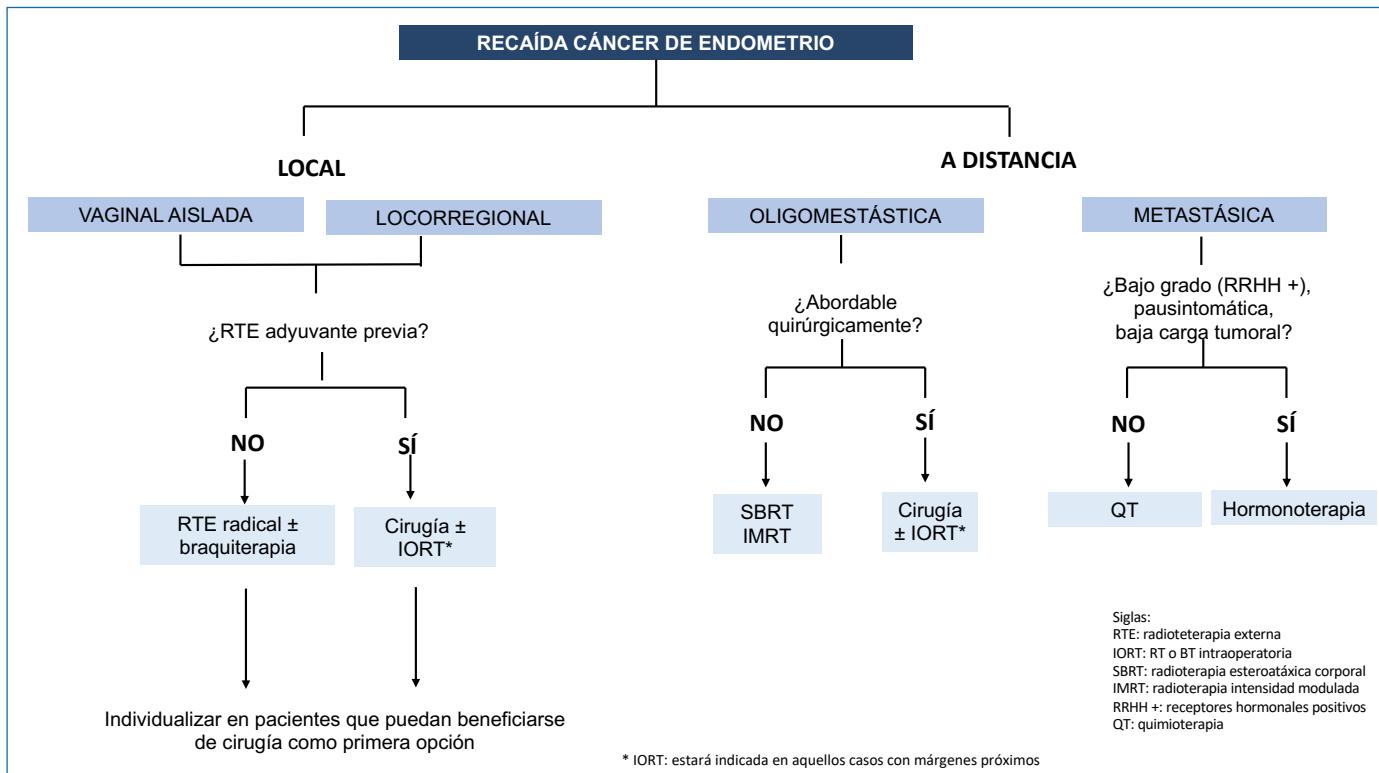
### 11.1. RECAÍDA PÉLVICA

Será aquella recaída única a nivel de pelvis, con estudio a distancia negativo, realizado con TC tóraco-abdomino-pélvico o PET-TAC según disponibilidad de centro. En un reciente metaanálisis PET-TAC mostró una sensibilidad del 95,8% y una especificidad del 92,5%, siendo esto muy superior al TC en la evaluación de la recaída (3).

De cara a planificar tratamiento se recomienda el estudio pélvico mediante RM, estudio de receptores de estrógenos/progesterona en la muestra histológica y una detallada valoración del estatus actual de la paciente.

La recaída pélvica se presenta de 2 formas clínicas:

- Recaída vaginal aislada: forma exclusiva en cúpula, sin afectación a órganos en proximidad.



**Algoritmo 4.** Tratamiento de la recaída.

- Recaída locorregional: crecimiento en contigüidad con afectación de estructuras pélvicas adyacentes (sigmo-recto, vejiga, vulva, pared pélvica).

#### 11.1.1 Recaída vaginal aislada

Si RTE previa: el tratamiento de elección es la cirugía, valorándose la posibilidad de RTE o braquiterapia intraoperatoria o perioperatoria. En pacientes con recaída vaginal única, no candidatas a cirugía de rescate, puede valorarse BT intersticial guiada por imagen.

En casos muy seleccionados, en función de diferentes factores como el tratamiento previo recibido (dosis en órganos sanos), localización de la recaída, tiempo transcurrido desde la irradiación previa y toxicidad crónica que presente la paciente, podría considerarse la reirradiación a dosis altas con técnica de IMRT o radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) (en función del tamaño y localización del volumen y de tratamiento).

Si no radioterapia previa: se ofrecerá RTE radical y braquiterapia. Algunas pacientes pueden beneficiarse de cirugía, sobre todo aquellas lesiones de pequeño tamaño, abordables quirúrgicamente sin excesiva radicalidad. Es importante recordar que el antecedente de BT vaginal adyuvante, no contraindica el uso de RTE en la recaída. En casos muy seleccionados (recaída vaginal en superficie de mucosa) puede ofrecerse BT de forma exclusiva.

#### 11.1.2. Recaída locorregional

Si radioterapia previa: se ofrecerá cirugía exenterativa (adaptando la radicalidad en función de la extensión). Se debe valorar la posibilidad de radioterapia intraoperatoria. En pacientes frágiles que no toleran cirugía o rechacen

posibilidad de estomas, se puede ofrecer RTE paliativa y/o tratamiento sistémico.

Si no radioterapia previa: se ofrecerá RTE radical. Algunas pacientes pueden beneficiarse de cirugía, sobre todo aquellas lesiones que no conlleven la realización de estomas.

#### 11.2. RECAÍDA OLIGOMETASTÁSICA

Se define enfermedad oligometastásica como aquella presente en  $\leq 5$  localizaciones (4), potencialmente tratable de manera radical. Incluye las recaídas de pequeño volumen y aisladas en uno o dos territorios, potencialmente abordables a nivel local, como puedan ser la recaída limitada a un territorio ganglionar, pulmonar, ósea ...

En estas pacientes debe ser valorada la posibilidad de tratamiento mediante exérésis quirúrgica (en función de la radicalidad de la cirugía) o mediante tratamiento radioterápico (SBRT). Los resultados en el control de recurrencia ganglionar paraórtica o bien oligometastásica muestran una supervivencia a 3 años del 70% (5).

En el estudio SABRT-COMET se comparó SBRT sobre las metástasis frente al tratamiento paliativo, con mejoría significativa de la supervivencia frente al grupo control (6).

En aquellas en las que no se pueda ofrecer un tratamiento local serán tratadas como una enfermedad metastásica.

#### 11.3. RECAÍDA SISTÉMICA

El tratamiento dependerá de la carga tumoral, sintomatología y situación de la paciente. A continuación, se detallan las opciones estándar en CE avanzado tanto en primera línea como en líneas sucesivas. En cualquiera de los contextos la inclusión en ensayos clínicos es una prioridad.

### 11.3.1. Quimioterapia

El esquema de quimioterapia recomendado en primera línea o en recaída para tumores no subsidiarios de hormonoterapia, es la combinación con carboplatino (AUC 5-6) y paclitaxel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) en esquema trisemanal. El uso de monoterapia tiene escaso beneficio (tasa de respuesta de paclitaxel en monoterapia del 20%).

Hasta la llegada de la inmunoterapia no existía un estándar definido en segunda línea y posteriores, y su recomendación se valoraba atendiendo a la situación clínica de la paciente, comorbilidades y toxicidades acumuladas. Varios estudios fase II han demostrado una discreta actividad de los siguientes fármacos: paclitaxel semanal, docetaxel, oxaliplatino, adriamicina liposomal, topotecan, ifosfamida... Se puede considerar retratar con platino en aquellas pacientes con intervalos prolongados desde la última administración del mismo (recaídas tardías) (7-9).

Actualmente, la inmunoterapia ha desplazado a la quimioterapia en segunda línea.

### 11.3.2. Inmunoterapia

La inmunoterapia ha irrumpido en el tratamiento de los tumores sólidos y el CE no ha sido una excepción. Concretamente, los inhibidores de *checkpoint* como pembrolizumab (10,11) o dostarlimab (12) han demostrado su actividad en tumores endometriales con inestabilidad de microsatélites (MMRd/MSI) tras una línea de quimioterapia basada en platino. En el estudio con dostarlimab (GARNET), el único aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), se obtiene una tasa de respuestas del 46% y el 90% de las pacientes no han progresado a los 12 meses en la población MMRd (10).

Además, recientemente se han comunicado los resultados de un estudio fase III que compara la eficacia y seguridad de lenvatinib y pembrolizumab frente a la quimioterapia elegida por el investigador en CE avanzado, tras una línea de quimioterapia basada en platino. La combinación muestra un beneficio en supervivencia libre de progresión, supervivencia global y respuestas, independientemente del estado de las proteínas reparadoras. De la misma forma la EMA ha otorgado su aprobación (13).

Por lo tanto, en pacientes con CE avanzado con MMRd, tras progresión a una primera línea basada en platino, se considerará inmunoterapia con dostarlimab o pembrolizumab en monoterapia, o bien pembrolizumab y lenvatinib, pero con más efectos secundarios. En la población sin pérdida de expresión en proteínas reparadoras, se recomendará la combinación con pembrolizumab y lenvatinib.

### 11.3.3. Hormonoterapia

Las pacientes con tumores endometrioides, con expresión de receptores hormonales, bien diferenciados, con intervalo libre de progresión prolongado y con enfermedad lentamente evolutiva, son las que tienen más probabilidades de responder a hormonoterapia. Sin embargo, la ausencia de expresión de receptores hormonales no es una contraindica-

cación para su utilización porque también se han descrito respuestas en estos casos (14).

Entre otras, resultan recomendables las siguientes pautas farmacológicas que se seleccionarán teniendo en cuenta las comorbilidades y el perfil de toxicidad de cada una de ellas: acetato de megestrol (160 mg/día) o acetato de medroxiprogesterona (200 mg/día). Alternativamente podría utilizarse: tamoxifeno 20 mg/día, fulvestrant 250-500 mg intramuscular mensual o inhibidores de la aromatasa como el letrozol 2,5 mg/día, anastrozol 1 mg/día o exemestano 25 mg/día.

### 11.3.4. Terapias dirigidas

El uso de antiangiogénicos como el bevacizumab, como agente único, presenta tasas de respuesta del 12-15%, que mejoran en combinación con carboplatino-paclitaxel, pero sin demostrar ventaja en supervivencia libre de progresión ni supervivencia global (9). Por otra parte, aproximadamente un 30% de los carcinomas serosos de endometrio tienen amplificación de HER2 y este hecho confiere peor pronóstico. Existe un estudio en fase II randomizado (15) que demuestra una ventaja en supervivencia libre de progresión con la adición de trastuzumab a la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel. En cualquiera de los casos, ambos estudios (con bevacizumab y con trastuzumab) son ensayos fase II, sin aprobación vigente, por lo tanto, no se recomienda su utilización sistemática.

### 11.3.5. Radioterapia paliativa

El tratamiento con RTE puede indicarse en casos de recaída pélvica con sangrado ginecológico, urinario o rectal. Las dosis entre 20-30 Gy en 5-10 sesiones consiguen un 70-80% en el control del sangrado. También pueden indicarse en pacientes con metástasis óseas para el control del dolor, utilizando dosis de 8-30 Gy en 1-10 sesiones según la localización o complicaciones asociadas.

.....  
*Antes de plantear opciones de tratamiento se debe valorar: tipo de recaída (local/a distancia-única/múltiple), tratamiento de radioterapia previo y situación clínica de la paciente. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*  
.....

.....  
*En la recaída vaginal aislada o locorregional no irradiada, el tratamiento de elección es la radioterapia radical. En casos seleccionados puede valorarse cirugía. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*  
.....

.....  
*En la recaída vaginal aislada o locorregional irradiada, el tratamiento de elección será la cirugía. En algunos casos podrá asociarse radioterapia/braquiterapia intraoperatoria. Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.*  
.....

*En la recaída sistémica se ofrecerá tratamiento sistémico (quimioterapia, hormonoterapia) dependiendo de la carga tumoral, sintomatología y situación clínica de la paciente.*

**Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.**

*La hormonoterapia será de elección en pacientes con tumores endometrioides de bajo grado con intervalo libre de progresión prolongado y enfermedad lentamente evolutiva.*

**Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.**

*El cáncer de endometrio avanzado, con MMRd, tras progresión a una primera línea basada en platino, se recomienda dostarlimab o pembrolizumab en monoterapia.*

**Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.**

*El cáncer de endometrio avanzado, sin pérdida de expresión de proteínas reparadoras, tras progresión a una primera línea basada en platino, se recomienda combinación con pembrolizumab y lenvatinib.*

**Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.**

## 12. PRESERVACIÓN FERTILIDAD EN PACIENTE JOVEN

El diagnóstico de CE en pacientes en edad reproductiva es un problema cada vez más frecuente (4% diagnósticos en pacientes < 40 años). Supone un reto para el especialista en ginecología oncológica poder ofrecer un tratamiento conservador oncológicamente seguro (no realización de histerectomía), permitiendo completar el deseo genésico de la paciente (1,2). Hay que ser consciente de que la preservación de la fertilidad es un tratamiento no estándar, con nivel de evidencia limitado, presentando una elevada tasa de respuesta (67-76%), pero con posibilidad elevada de persistencia/recaída de la enfermedad (20-40%). Dada su baja incidencia, se recomienda su tratamiento en centros especializados, con abordaje multidisciplinar.

En este apartado será usada la clasificación antigua en grados (G1-G2-G3), dado que los estudios realizados son previos al uso de la actual clasificación binaria en bajo (G1-G2) y alto grado (G3). De la misma forma, no es aplicable la clasificación molecular, ya que se actualmente se está estudiando la implicación de la clasificación molecular y preservación de fertilidad en estas pacientes.

### 12.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Deberá ofrecerse en aquellas pacientes con deseo genésico no cumplido, que puedan realizar un seguimiento estrecho, aceptando los riesgos de la preservación de fertilidad, así como seguimiento y control a medio-largo plazo y la

necesidad de una histerectomía futura (ante fracaso conservador o una vez completada la fertilidad).

Está indicado ante el diagnóstico histológico de premalignidad (hiperplasia atípica/neoplasia intraepitelial endometrial) o en el adenocarcinoma de endometrio tipo endometrioide grado 1. En algunas publicaciones se aceptado el grado 2, pero con mayor incidencia de recaída (3).

Para la obtención de la muestra los tres métodos convencionales son válidos, con tasas de diagnóstico similares (aspirado endometrial, histeroscopia y legrado ginecológico). Dada la importancia de la histología, se recomienda sea revisado por ginecopatólogo experto, si no es posible revisión por más de un patólogo. Si existen dudas o material insuficiente se recomienda histeroscopia con biopsia dirigida. Se recomienda realizar en la biopsia receptores de estrógenos y progesterona.

Se debe realizar RM pélvica o ecografía ginecológica por experto para la valoración de infiltración miometrial, siendo candidatas solo aquellas pacientes con ausencia de infiltración miometrial. Ambas pruebas ofrecen resultados similares.

Actualmente no se recomienda el tratamiento conservador en aquellas pacientes con invasión miometrial, aunque en algunas publicaciones se aceptan pacientes con una infiltración menor del 50%, pero presentan peores resultados. Es importante realizar una correcta valoración anexial, ya que hasta un 0,3-8% pueden presentar lesiones ováricas sincrónicas (4).

### 12.2. OPCIONES TERAPÉUTICAS

Se centran en la hormonodependencia de este tumor, observando elevadas tasas de regresión tras administración de progestágenos con pauta continua. Existen varias alternativas que dependerá de la situación de la paciente, comorbilidad y efectos secundarios (3):

- Progestágenos orales: acetato de medroxiprogesterona (400-600 mg/día) o acetato de megestrol (160-320 mg/día). En la actualidad no existe una dosis estándar, recomendándose comenzar con dosis plenas, dado los mejores resultados frente al escalado según respuesta (Tabla VIII).
- Dispositivo intrauterino (DIU) con levonogestrel (52 mg): permite una liberación constante y prolongada sobre tejido tumoral disminuyendo efectos secundarios, con muy buena tolerancia, y tasa de respuesta.

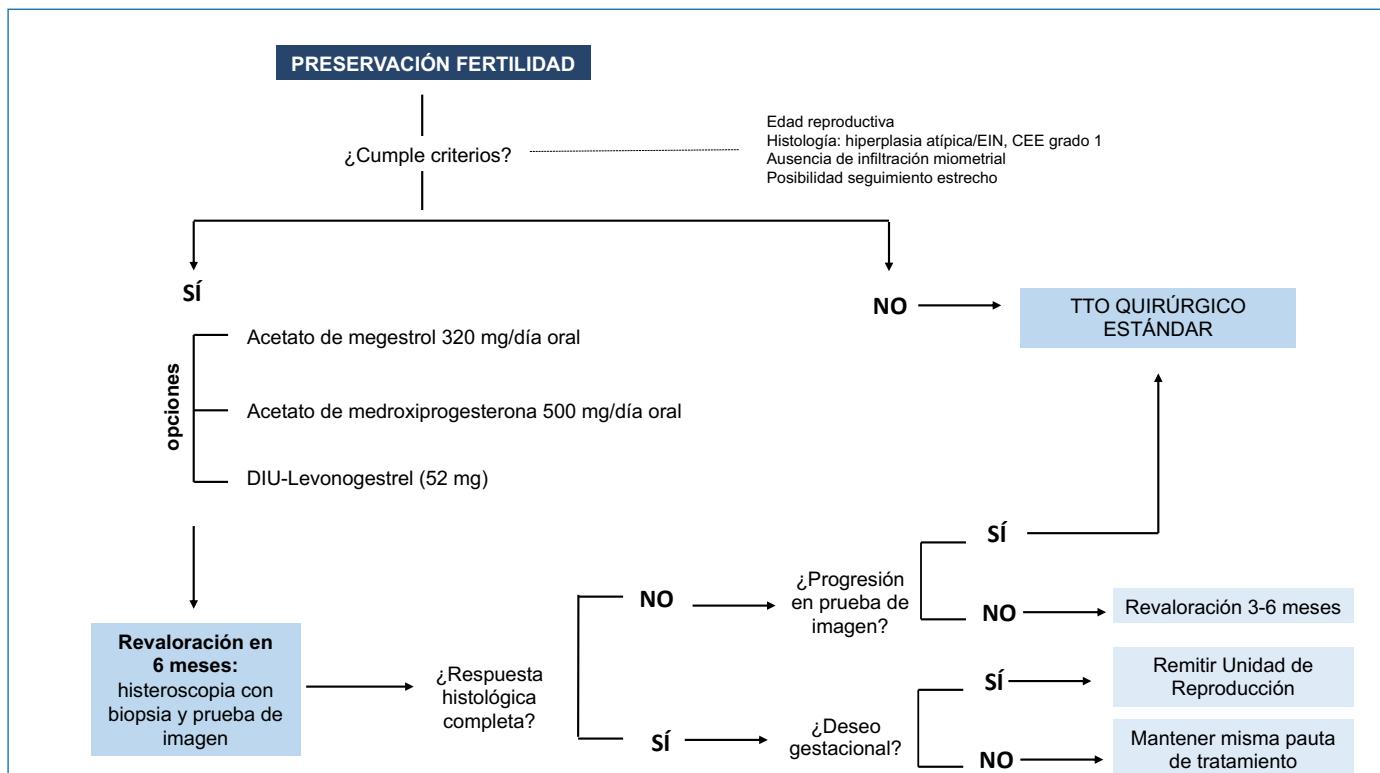
La opción de DIU-levonogestrel es cada vez más usada, al presentar una mayor posibilidad de respuesta, dada su sencillez y ventajas: asegura la administración constante del fármaco al no haber olvidos, disminuyendo los efectos secundarios de la terapia oral a elevadas dosis (tromboembolismo, ganancia de peso, cambios en el estado de ánimo, disminución de la libido, cefalea) con muy buena aceptación por parte de la paciente. Toda la evidencia publicada está en relación a levonogestrel 52 mg (20 mcg/día). Otros dispositivos recientemente comercializados (19,5 mg o 13,5 mg) no han sido evaluados.

Otras alternativas que pueden ser consideradas son los tratamientos combinados: DIU-levonogestrel con la adición de progestágenos orales con/sin análogos de GnRH. Algunas publicaciones han observado mayores tasas de

Tabla VIII.

Principales tratamientos hormonales utilizados en el tratamiento conservador del cáncer de endometrio.

Principio activo	Nombre comercial	Dosis/vía administración	Grado de recomendación
Acetato de megestrol	Borea® Maygace® Megefren®	160-320 mg/día por vía oral	Fuerte a favor
Acetato de medroxiprogesterona	Farlutal®	400-600 mg/día por vía oral	Fuerte a favor
DIU levonorgestrel	Mirena®	Libera 20 µg/día de LNG por un periodo mínimo de 5 años	Fuerte a favor
Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH)	Triptorelina: Decapeptyl®	3,75 mg/mes inyección intramuscular	Baja
	Goserelina: Zoladex®	3,6 mg/mes inyección intramuscular	Baja
Inhibidores de la aromatasa	Letrozol: Femara® Loxifan®	2,5 mg/día por vía oral	Baja
	Anastrozol: Arimidex®	1 mg/día por vía oral	Baja
	Exemestano: Aromasil®	25 mg/día por vía oral	Baja
Otros progestágenos: Noretisterona, progesterona natural, hidroxiprogesterona, didrogesteron	Primolut-nor®, Utrogestán®, Progeffik®, Duphaston®	Vía oral (dosis variables)	No aplicable



Algoritmo 5. Preservación Fertilidad.

remisión en aquellas pacientes que se les ha realizado histeroscopia con resección endometrial de la lesión y endometrio/miometrio subyacente seguida de terapia con progestágenos. Puede ser una opción válida, pero no se ha evaluado el efecto sobre la fertilidad posterior (Algoritmo 5).

En todas las pacientes se recomienda educación sanitaria (disminución de peso, prevención de síndrome metabólico, ejercicio físico...).

### 12.3. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

Para evaluar la respuesta, se recomienda histeroscopia con biopsia dirigida y prueba de imagen (RM o ecografía por experto) a los 6 meses. Algunas guías recomiendan un primer control 3-4 meses; desde un punto de vista práctico, si la paciente ha comenzado con dosis plenas de tratamiento, deberemos esperar a los 6 meses para una correcta valoración de respuesta al tratamiento, con lo que se evita un incremento en la ansiedad a la paciente y gasto sanitario.

En ese tiempo, el 75% de los casos realizan respuesta histológica completa. Si no se obtiene una respuesta pasados esos 6 meses, se debe considera un fallo de tratamiento conservador, debiendo realizar un tratamiento quirúrgico estándar. Algunas publicaciones esperan a los 9-12 meses para indicar cirugía, si se opta por esta opción es preciso individualizar la indicación, dado el nivel evidencia limitado. No deberá demorarse el tratamiento quirúrgico en aquellas pacientes con invasión miometrial presente o empeoramiento en prueba de imagen.

En caso de respuesta completa, se recomienda gestación, dado que disminuye el riesgo de recurrencia en el CE. Por ello se recomienda remitir a todas las pacientes a Unidades de Reproducción tras la obtención de respuesta histológica completa. Si la paciente desea retrasar la gestación, se debe mantener el tratamiento con la misma modalidad en la que se ha conseguido la respuesta, revalorándose con exploración física y ecografía semestralmente. Se reservará la histeroscopia con biopsia para aquellos casos de aparición de sangrado anómalo y/o según hallazgos ecográficos.

### 12.4. OPCIONES REPRODUCTIVAS

La tasa de gestación en diferentes series es muy variable. En aquellas pacientes que han intentado gestar se consiguen tasas elevadas (60-93%), fundamentalmente debido al uso de técnicas de reproducción asistida. Muchas de estas pacientes son diagnosticadas dentro del contexto de estudios de esterilidad, con lo que aun refuerza más la necesidad de una valoración multidisciplinar (5).

Las técnicas de reproducción asistida son oncológicamente seguras, no se asocia a aumento de recaída ni afectación ovárica. El impacto del estradiol sérico elevado en la estimulación ovárica sobre el endometrio está por determinar. Se han usado protocolos con letrozol, similar al usado en pacientes con cáncer de mama, e incluso estimulación ovárica con el DIU-levonogestrel para reducir el efecto hormonal sobre el endometrio.

### 12.5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se recomienda realizar tratamiento quirúrgico en los siguientes supuestos:

- Progresión por pruebas de imagen durante tratamiento con gestágenos.
- En caso de no respuesta histológica a los 6-12 meses de tratamiento.
- Una vez completado el deseo gestacional.
- En caso de evidenciar enfermedad durante el seguimiento o en pacientes no sometidas a cirugía tras gestación o que hayan rechazado la misma.

El tratamiento propuesto será la hysterectomía con doble anexectomía, mediante abordaje mínimamente invasivo. Podrá ser valorada la preservación de ovarios según edad y riesgo por factores genéticos (ver apartado 6 tratamiento quirúrgico) (6,7).

*Puede ofrecerse preservación de fertilidad en aquellas pacientes con deseo gestacional, < 40 años, con histología EIN/ hiperplasia con atipias - CEE grado 1 sin invasión miometrial. Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: débil a favor.*

*La colocación de DIU-levonogestrel 52 mg es un tratamiento adecuado. Acetato de medroxiprogesterona (400-600 mg/día) o acetato megestrol (160-320 mg/día) son opciones válidas. Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: débil a favor.*

*El primer control se recomienda a los 6 meses con prueba de imagen e histeroscopia. Si no existe respuesta histológica, debe ofrecerse tratamiento quirúrgico. Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: débil a favor.*

*La hysterectomía con doble anexectomía se recomienda tras finalizar deseo gestacional, ante el elevado riesgo de recaída. Podrá ofrecerse preservación ovárica dependiendo de la edad y factores genéticos. Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: débil a favor.*

## 13. ANEXOS

### 13.1. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS RECOMENDADAS PARA REALIZAR LA BSGC

#### 13.1.1. Trazadores

El verde de indocianina (ICG) es el colorante de elección, ya que es el que se ha evaluado en estudios prospectivos

y ha demostrado la mayor tasa de drenaje bilateral. Otras opciones de colorante (colorantes azules, tecnecio) son posibles si no se dispone de la tecnología necesaria para realizar la detección de ICG, aunque han demostrado menores tasas de drenaje pélvico bilateral.

### 13.1.2. Lugar de punción

La punción debe realizarse en cérvix, como mínimo a las 3H y 9H, y como mínimo con inyección superficial del trazador (2-3 mm) y profunda opcional (1cm). Este tipo de punción es la que ha demostrado mejores tasas de drenaje pélvico bilateral. Opcionalmente puede asociarse una punción fundíca-corporal intraoperatoria, guiada por ecografía o histeroscópica para incrementar las tasas de detección aórtica (Fig. 6).



Fig. 6 Biopsia selectiva de ganglio centinela pélvico.

### 13.1.3. Curva de aprendizaje

Se recomienda realizar una curva de aprendizaje en cada centro en relación a la técnica, que implique la realización de al menos 30 casos por el equipo quirúrgico habitual (manteniendo la linfadenectomía sistemática como control de calidad hasta que se complete la curva) y con una tasa de falsos negativos < 5% para considerar que la BSGC puede sustituir a la linfadenectomía sistemática de estadificación en ese centro.

### 13.1.4. Técnica de localización

El sistema linfático del cuerpo uterino está constituido por tres vías linfáticas principales de drenaje: la parametrial, la presacra y la utero-ovárica. El GC, tras punción cervical, se localiza mayoritariamente en el grupo ganglionar ilíaco externo-obturador o ilíaco interno, por drenaje parametrial. Más infrecuente es el drenaje presacro, que se localizaría a nivel ilíaco común-presacro. El drenaje aórtico tras punción cervical es raro.

Un GC se define como el ganglio más cercano al útero, independientemente de la localización donde se aísle, en caso de identificarse varios ganglios, o como el único ganglio identificado en la disección. También se considera GC, y se debe manejar a nivel intraoperatorio como tal, cualquier adenomegalia que se identifique en el territorio ganglionar que se está estudiando.

Para una correcta identificación del GC se debe realizar:

- Identificación de estructuras anatómicas fundamentales: A ilíaca externa, A ilíaca interna, A vesical superior o umbilical obliterada, Uréter.
- Disección del espacio paravesical, con especial cuidado de no romper conductos linfáticos que dificulten la difusión del trazador o ensucien el campo quirúrgico por extravasación.

**Si no se observa drenaje tras esta disección**, se recomienda:

- Identificar el GC en la pelvis contralateral y posteriormente explorar la zona disecada, dando tiempo a un posible drenaje más lento.
- Disecar territorios de drenaje menos frecuentes, como ilíaco común, presacro o aórtico.
- Reinyectar el trazador.
- Realizar una linfadenectomía sistemática de la hemipelvis en ausencia de drenaje, en los casos en que se considere necesario (ver indicaciones de GC por grupos de riesgo).

## 13.2. TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA

### 13.2.1. Radioterapia externa

En las últimas dos décadas se han publicado un número elevado de estudios retrospectivos y prospectivos que avalan el beneficio de IMRT y la radioterapia guiada por imagen (IGRT) sobre la RTE 3D para disminuir las complicaciones agudas y tardías, con el mismo control local de la enfermedad. Estas técnicas han permitido disminuir los volúmenes de intestino, recto y vejiga que reciben radiación; también la dosis a la médula ósea, lo que permite disminuir la toxicidad hematológica, especialmente cuando se combina con quimioterapia. Los datos del estudio fase III RTOG 1203 (TIME-C) confirman estos resultados.

En 2008 se publicaron las guías RTOG con las recomendaciones de contorno de CE adyuvante. Estas guías se han actualizado recientemente en febrero de 2021. Se recomienda la utilización de estas guías RTOG 2021

El estudio de TAC de planificación debe realizarse en condiciones estables de llenado vesical (500 ml 30 min antes), vaciado rectal y contraste intravenoso e intestinal cuando sea posible.

#### Delineación de volúmenes

- 1.- CTV (*clinical target volume*) paraórtico.

Se incluyen cuando estén afectos en la linfadenectomía o con alto riesgo de estarlo. Debe incluir ganglios paracava, precava, retrocava, interaortocavas superficial y profundo, paraórtico, preaórtico y retroaórtico. El límite superior es 1-1cm craneal a la vena renal izquierda, el inferior hasta la bifurcación aórtica (Figs. 7 y 8).

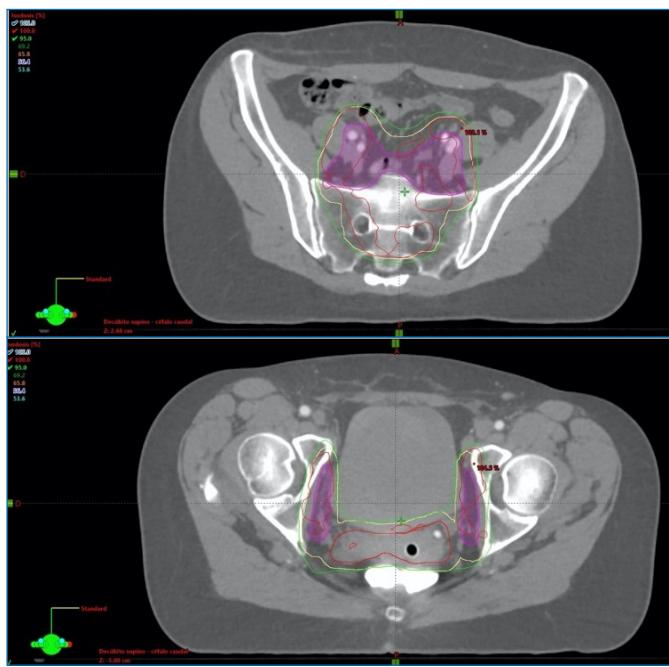
La expansión sobre los vasos es asimétrica: paraórticos hasta el psoas izquierdo, paracavas se expanden 3-5 mm hacia la derecha de la cava, anterior a aorta y cava solo expansión de 3 mm.

- 2.- CTV iliaca común

Expansión simétrica de arterias y venas iliacas comunes excluyendo hueso y músculo.

- 3.- CTV presacros

Se recomienda su inclusión en CE estadio II, pacientes con ganglios afectos en linfadenectomía (estadio III) y con dudas en estadio I de alto riesgo.



Figs. 7 y 8. Delineación de volúmenes.

Es el espacio que conecta los ilíacos comunes derechos e izquierdos, en el tejido anterior a los cuerpos vertebrales sacros superiores.

Se incluye 1-1,5 cm de tejido delante de cuerpos S1-S2, excluyendo asas intestinales. El límite inferior es la inserción de los músculos piriformes.

#### 4.- CTV iliaca externa.

Límite superior: bifurcación vasos ilíacos, límite inferior: ramas de arteria circunfleja, se hace lateral y deja la pelvis para ser vasos inguinofemorales. El ganglio circunflejo habitualmente está aumentado de tamaño, sin embargo, no suele estar afectado (solo el 8% de ganglios pélvicos) y es el límite inferior. Se realiza una expansión simétrica de 7 mm sobre los vasos excluyendo hueso y músculo.

#### 5.- CTV Iliaca interna.

Límite superior: bifurcación de iliacas, límite inferior: donde los vasos se hacen laterales para dejar la pelvis (límites mas inferiores no aportan beneficio y aumentan la dosis al recto). Se realiza una expansión simétrica de 7 mm sobre los vasos excluyendo hueso y músculo.

#### 6.- CTV obturador.

Es el espacio de 15-18 mm de diámetro entre los CTV iliaca interna y externa, sin incluir músculo, hueso o vejiga.

Límite superior: bifurcación iliaca; límite inferior: cuando los vasos obturadores salen de la pelvis por el agujero obturador, lateral al músculo obturador interno.

#### 7.- CTV vaginal.

Debe incluir la vagina proximal y los tejidos paravaginales o parametrales visto en el TAC. La posición de la vagina se puede ver con clips colocados en la sutura o con la colocación de un pequeño marcador intravaginal.

El límite posterior debe extenderse hacia la pared rectal anterior sin incluirla, y el tercio anterior del mesorectos en los estadios II. El límite anterior está en el límite de la pared vesical posterior. El límite lateral debe estar en la parte medial del CTV obturador. La longitud de vagina debe ser de unos 3,5-4 cm; esto puede ampliarse si existe margen vaginal afecto o invasión linfovascular extensa.

Puede realizarse ITV (*internal target volume*) vaginal con diferentes llenados vesical y rectal, ya que estas condiciones pueden modificar la posición de la vagina.

#### 8.- Creación de *planning target volumen* (PTV).

Se recomienda una expansión sobre los CTV de 5-10 mm. En el estudio RTOG 1203 se realizó una expansión de 7 mm. Un margen de 6 mm puede realizarse si se planifica un ITV vaginal y con imagen de IGRT diario con cone-beam; con especial cuidado a la movilidad del CTV vaginal.

Estos volúmenes y expansiones tendrán que ser redefinidos con la incorporación de la radioterapia adaptativa.

Recomendaciones de dosis: dosis de 45-50,4 Gy/1,8 Gy fracción.

## 13.2.2 Braquiterapia

### Braquiterapia en pacientes operadas

Siguiendo las guías de ABS y GEB (grupo español de braquiterapia):

CTV: pared vaginal del tercio superior.

Órganos de riesgo: recto, vejiga, sigma, asas intestinales.

Planificación 3D con CT.

Aplicadores: cilindro unicanal el más utilizado, ocasionalmente ovoides o cilindro multicanal o moldes vaginales. Actualmente está implementándose la impresión 3D de aplicadores personalizados para las pacientes (Fig. 9).

Dosis: en general se utilizan 21-25 Gy en 3-5 fracciones en tratamiento único y 7-10 Gy en 1-2 fracciones combinado con RTE.

### Braquiterapia en pacientes no operadas

GTV (*gross tumor volume*): tumor macroscópico delineado con RM.

CTV: todo el útero, cérvix y 1-2 cm de vagina.

Planificación 3D guiada por CT o RM.

Aplicadores: aplicador Y, cápsulas de Heyman, sonda intrauterina y ovoides (menos utilizados).

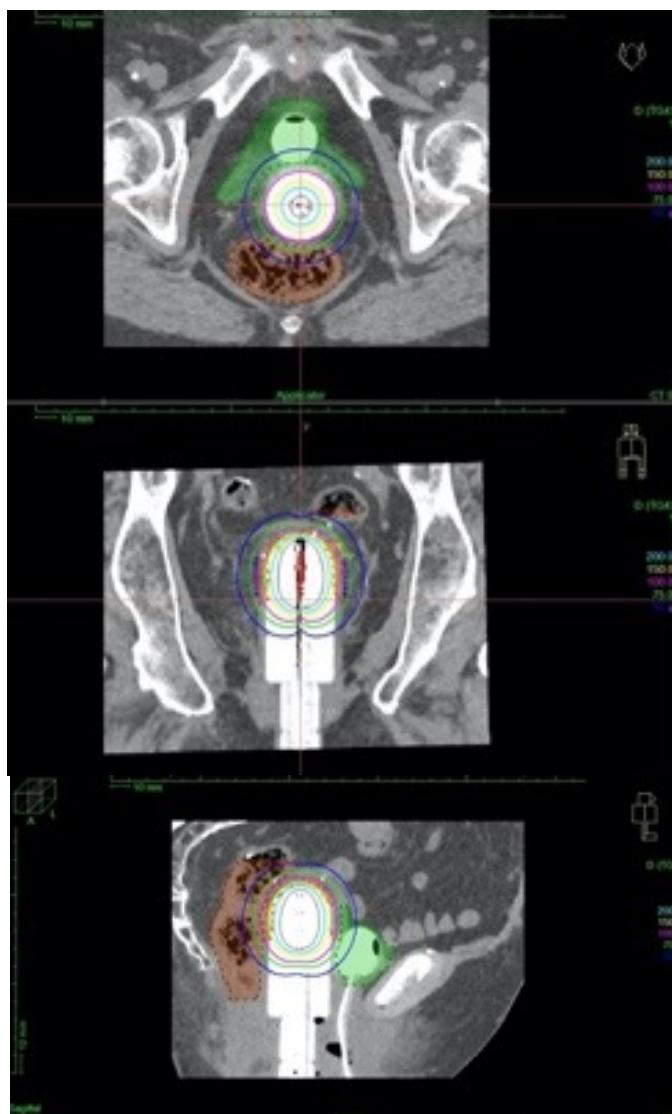
Dosis: en pacientes con estadio I se recomienda dosis al GTV 80 Gy2eq y al CTV 48-62,5 Gy2eq

### Cuidados después de radioterapia externa y braquiterapia

La presencia de diarrea durante el tratamiento hace que se deba recomendar una dieta astringente, en la que se suprime alimentos con elevados contenidos de fibra como las frutas, verduras, alimentos grasos, y puede haber también cierta intolerancia a lácteos.

Deben realizarse cuidados vaginales para reducir complicaciones en el ámbito local y de la sexualidad. Para ello, se recomiendan tratamientos tópicos para favorecer la repitelización de la mucosa.

Con el fin de no perder elasticidad en la vagina es importante hacer dilataciones vaginales, con dilatadores vaginales o bien manteniendo relaciones sexuales. Puede iniciarlas a partir de los 15 días y es conveniente realizarlas tres veces por semana al menos el primer año.



**Fig. 9.** Braquiterapia.

## 14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### 1. INTRODUCCIÓN

- Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Damián-Alarcón J, Esteban C, Gaba L, Gómez C, et al. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). *Clin Transl Oncol* 2022;24:625-634.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249.
- Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control* 2009;16:14-22.

### 2. TIPOS HISTOLÓGICOS Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR

- WHO Classification of Tumours Editorial Board; Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4; 2020.
- Fader AN, Boruta D, Olawaiye AB, Gehrig PA. Uterine papillary serous carcinoma: epidemiology, pathogenesis and management. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22:21-9.

- Cuevas D, Velasco A, Vaquero M, Santacana M, Gatus S, Eritja N, et al. Intratumour heterogeneity in endometrial serous carcinoma assessed by targeted sequencing and multiplex ligation-dependent probe amplification: a descriptive study. *Histopathology* 2020;76:447-460.
- Rosa-Rosa JM, Leskelä S, Cristóbal-Lana E, Santón A, López-García MA, Muñoz G, et al. Molecular genetic heterogeneity in undifferentiated endometrial carcinomas. *Mod Pathol* 2016;29:1390-1398.
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67-73.
- Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015;113(2):299-310.
- Stellos E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz JJ, Jobsen JJ, Lutgens et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res* 2016;22:4215-24.
- McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol* 2018;244:538-549.
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39.
- Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol* 2018;42:561-568.
- Cho KR, Cooper K, Croce S, Djordjevic B, Herrington S, Howitt B, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines From the Special Techniques and Ancillary Studies Group. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38 Suppl 1 (Iss 1 Suppl 1):S114-S122

### 3. CRIBADO POBLACIONAL Y GRUPOS DE RIESGO

- Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Doroshenko M, Fedewa S, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: A Review of current American Cancer Society Guidelines and current issues in Cancer Screening. *CA Cancer J Clin* 2015;65:30-54.
- Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755-65.
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer-viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375:794-8.
- Saad L, Varse F, Baradaran HR, Moradi Y, Khateri S, Friberg E, et al. The effect of diabetes on the risk of endometrial cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19:527.
- Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:748-58.
- Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-13.
- Evans AT III, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980;55:231-8.
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
- Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2053-64.
- Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:375-84.
- Fung MF, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003;91:154-9.
- Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66:464-72.
- Ryan NAJ, Morris J, Green K, Lalloo F, Woodward ER, Hill J, et al. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in Lynch syndrome: implications for stratified surveillance strategies. *JAMA Oncol* 2017;3:1702-6.
- Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2006;66:7810-7.

15. 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;25:5158-64.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms. Version 1. 2022 [Internet]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
17. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39.

## 4. PROCESO DIAGNÓSTICO

1. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, et al. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Int Med* 2018;178:1210-22
2. Gemer O, Segev Y, Helpman L, Hag-Yahia N, Eitan R, Raban O et al. Is there a survival advantage in diagnosing endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal patients? An Israeli Gynecology Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:181.e1-6.
3. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Külz T, Kundt G, et al. Ultrasoundographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer* 2001;37:64e71.
4. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino-Noda H, Ohira H, Saji F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:145e50.
5. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Heffler-Frischmuth K, Leipold H. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer* 2009;9:460.
6. Barak F, Kalichman L, Gdalevich M, Milgrom R, Laitman Y, Piura B, et al. The influence of early diagnosis of endometrioid endometrial cancer on disease stage and survival. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:1361e4.
7. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:160-67.
8. Van den Bosch T, Ameye L, Van Schoubroeck D, Bourne T, Timmerman D. Intra-cavitory uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. *Facts Views Vis Obgyn* 2015;7:17-24.
9. Van Den Bosch T, Verbakel JY, Valentijn L, Wynants L, De Cock B, Pascual MA, et al. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57:164-72.
10. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000;15:89:1765-72.
11. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:489-92.
12. Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;113(1):105-8.
13. Lee DO, Jung MH, Kim HY. Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:1423-6.
14. Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent post-menopausal bleeding should be reinvestigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int* 2010;16:9-11.
15. Smith PP, O'Connor S, Gupta J, Clark TJ. Recurrent postmenopausal bleeding: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:799-803.
16. Stellwo E, Nout RA, Naves LC, Ter Haar NT, Creutzberg CL, Smit VT, et al. High concordance of molecular tumor alterations between pre-operative curettage and hysterectomy specimens in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014;133:197-204.
17. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, Nakonechny Q. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol* 2016;143:46-53.

## 5. ESTUDIO PREOPERATORIO

1. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-4
2. Dutta SW, Trifiletti DM, Grover S, Boimel P, Showalter TN. Management of elderly patients with early-stage medically inoperable endometrial cancer: Systematic review and National Cancer Database analysis. *Brachytherapy* 2017;16:526-33.
3. Alcázar JL, Gastón B, Navarro B, Salas R, Aranda J, Guerrero S. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e86
4. Teng F, Zhang YF, Wang YM, Yu J, Lang X, Tian WY, et al. Contrast-enhanced MRI in preoperative assessment of myometrial and cervical invasion, and lymph node metastasis: diagnostic value and error analysis in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:266-73.
5. Epstein E, Fischerova D, Valentín L, esta AC, Franchi D, Sladkevicius P, et al. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:818-28.
6. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentín L, Epstein E, Goldstein SR, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:103-12.
7. Eriksson LS, Lindqvist PG, Flöter Rådestad A. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:476-82.
8. Bogani G, Gostout BS, Dowdy SC, Multini F, Casarin J, Cliby WA et al. Clinical utility of preoperative computed tomography in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1685-93.
9. Ghooshkhaneh H, Treglia G, Sabouri G, Davoodi R, Sadeghi R. Risk stratification and prognosis determination using 18F-FDG PET imaging in endometrial cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2014;132:669-76.
10. Rižner TL. Discovery of biomarkers for endometrial cancer: current status and prospects. *Expert Rev Mol Diagn* 2016;16:1315-36.

## 6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

1. Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, Katsaros D, Pellegrino A, Selvaggi L, et al. Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIADE randomized study. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3431-41.
2. Cornelison TL, Trimble EL, Kosary CL. SEER data, corpus uteri cancer: treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988-1994. *Gynecol Oncol*. 1999;74:350-5.
3. Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2010;116:1027-34.
4. Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer* 2013;110:1760-5.
5. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;10;373:125-36.
6. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
7. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010 3;375:1165-72.
8. De Boer SM, Powell ME, Mileskhan L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1273-85.
9. Papathemelis T, Hassas D, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, Scharl A, Lux MP, et al. Is there a benefit of lymphadenectomy for overall and recurrence-free survival in type I FIGO IB G1-2 endometrial carcinoma? A retrospective population-based cohort analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144:2019-27.
10. Papathemelis T, Scharl S, Kronberger K, Gerken M, Scharl A, Pauer A, et al. Survival benefit of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in high-grade endometrial carcinoma: a retrospective population-based cohort analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143:2555-2562.
11. Venigalla S, Chowdhry AK, Shalowitz DI. Survival implications of staging lymphadenectomy for non-endometrioid endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 2018;149:531-538.

12. Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie. Endometrial cancer lymphadenectomy trial (ECLAT). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03438474>
13. Watari H, Katayama H, Shibata T, Ushijima K, Satoh T, Onda T, et al. Phase III trial to confirm the superiority of pelvic and para-aortic lymphadenectomy to pelvic lymphadenectomy alone for endometrial cancer: Japan Clinical Oncology Group Study 1412 (SEPAL-P3). *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:986-990.
14. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-8.
15. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM Jr, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2009;115:236-8.
16. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;132:38-43.
17. Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnérforss C, Falconer H, Geppert B. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer* 2019;116:77-85.
18. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384-92.
19. Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Boucharde-Fortier G, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg* 2021;156:157-64.
20. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms. Version 1. 2022 [Internet]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
22. Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:689-95.
23. Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, Yokoyama Y, Takano T, Shoji T, et al. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:253-9.
24. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107:1823-30.
25. Ballester M, Dubernard G, Lécure F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12:469-76.
26. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lilja JF, Escobar PF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1394-1403.
27. Diestro MD, Berjón A, Zapardiel I, Yébenes L, Ruiz I, Lekuona A, et al. One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) of Sentinel Lymph Node in Early-Stage Endometrial Cancer: Spanish Multicenter Study (ENDO-OSNA). *Cancers (Basel)* 2021;13:4465.
28. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C; Communities of Practice (CoP) Group of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* 2015;138:478-85.
29. Burg LC, Hengeveld EM, In 't Hout J, Bulten J, Bult P, Zusterzeel PLM. Ultrastaging methods of sentinel lymph nodes in endometrial cancer - a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:744-53.
30. Plante M, Stanleigh J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Grégoire J. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol* 2017;146:240-46.
31. Ignatov A, Lebius C, Ignatov T, Ivros S, Kneueppel R, Papathemelis T, et al. Lymph node micrometastases and outcome of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;154:475-79.
32. Multini F, Casarin J, Cappuccio S, Keeney GL, Glaser GE, Cliby WA, et al. Ultrastaging of negative pelvic lymph nodes to decrease the true prevalence of isolated paraaortic dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154:60-4.
33. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner El. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:459-476.e10.
34. Moloney K, Janda M, Frumovitz M, Leitao M, Abu-Rustum NR, Rossi E, et al. Development of a surgical competency assessment tool for sentinel lymph node dissection by minimally invasive surgery for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:647-55.
35. Kim S, Ryu KJ, Min KJ, Lee S, Jung US, Hong JH, Song JY, Lee JK, Lee NW. Learning curve for sentinel lymph node mapping in gynecologic malignancies. *J Surg Oncol* 2020;121:599-604.
36. Lin H, Ding Z, Kota VG, Zhang X, Zhou J. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:46601-10.
37. Barlin JN, Khouri-Collado F, Kim CH, Leitao MM Jr, Chi DS, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125:531-5.
38. Kennard JA, Stephens AJ, Ahmad S, Zhu X, Singh C, McKenzie ND, et al. Sentinel lymph nodes (SLN) in endometrial cancer: The relationship between primary tumor histology, SLN metastasis size, and non-sentinel node metastasis. *Gynecol Oncol* 2019;154:53-9.
39. Schlappe BA, Weaver AL, Ducie JA, Eriksson AGZ, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Multicenter study comparing oncologic outcomes between two nodal assessment methods in patients with deeply invasive endometrioid endometrial carcinoma: A sentinel lymph node algorithm versus a comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2018;151:235-42.
40. Schlappe BA, Weaver AL, McGree ME, Ducie J, Zahl Eriksson AG, et al. Multicenter study comparing oncologic outcomes after lymph node assessment via a sentinel lymph node algorithm versus comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with serous and clear cell endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2020;156:62-9.
41. WHO Classification of Tumours Editorial Board; Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4; 2020.
42. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27:5331-6.
43. Deura I, Shimada M, Azuma Y, Komatsu H, Nagira K, Sawada M, et al. Comparison of laparoscopic surgery and conventional laparotomy for surgical staging of patients with presumed low-risk endometrial cancer: The current state of Japan. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019;58:99-104.
44. Barber EL, Gehrig PA, Clarke-Pearson DL. Venous Thromboembolism in Minimally Invasive Compared With Open Hysterectomy for Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2016;128:121-26.
45. Vardar MA, Gulec UK, Guzel AB, Gumurdulu D, Khatib G, Seydaoglu G. Laparoscopic surgery for low, intermediate and high-risk endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2019;30(2):e24.
46. Favero G, Anton C, Le X, Silva E Silva A, Dogan NU, Pfiffer T, et al. Oncologic Safety of Laparoscopy in the Surgical Treatment of Type II Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1673-78.
47. Gao H, Zhang Z. Laparoscopy Versus Laparotomy in the Treatment of High-Risk Endometrial Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94 (30):e1245.
48. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:695-700.
49. Janda M, Gebski V, Davies LC, Forder P, Brand A, Hogg R, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:1224-33.
50. Holub Z, Jabor A, Bartos P, Eim J, Urbánk S, Pivovarníková R. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: long-term results of a multicentric study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:305-10.
51. Lee CL, Kusunoki S, Huang KG, Wu KY, Huang CY, et al. Long-term survival outcomes of laparoscopic staging surgery in treating endometrial cancer: 20 years of follow-up. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016;55:545-51.
52. Monterossi G, Ghezzi F, Vizza E, Zannoni GF, Uccella S, Corrado G, et al. Minimally Invasive Approach in Type II Endometrial Cancer: Is It Wise and Safe? *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:438-45.
53. Koskas M, Jozwiak M, Fournier M, Vergote I, Trum H, Lok C, et al. Long-term oncological safety of minimally invasive surgery in high-risk endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2016;65:185-91.
54. Uccella S, Bonzini M, Palomba S, Fanfani F, Malzoni M, Ceccaroni M, et al. Laparoscopic vs. open treatment of endometrial cancer in the elderly and very elderly: An age-stratified multicenter study on 1606 women. *Gynecol Oncol* 2016;141:211-17.
55. Bogani G, Cromi A, Uccella S, Serati M, Casarin J, Mariani A, et al. Laparoscopic staging in women older than 75 years with early-stage endometrial cancer: comparison with open surgical operation. *Menopause* 2014;21:945-51.

56. Bishop EA, Java JJ, Moore KN, Spiro NM, Pearl ML, Zivanovic O, et al. Surgical outcomes among elderly women with endometrial cancer treated by laparoscopic hysterectomy: a NRG/Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:109.e1-109.e11.
57. Raventós-Tato RM, de la Torre-Fernández de Vega J, Sánchez-Iglesias JL, Díaz-Feijoó B, Sabadell J, Pérez-Benavente MA, et al. Surgical approaches in women with endometrial cancer with a body mass index greater than 35 kg/m<sup>2</sup>. *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45:195-202.
58. Padilla-Iserte P, Lago V, Tauste C, Díaz-Feijoó B, Gil-Moreno A, Oliver R, et al. Impact of uterine manipulator on oncological outcome in endometrial cancer surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224:65.e1-65.e11.
59. Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, Barakat RR. The role of surgical cytoreduction in Stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997;67:56-60.
60. Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, Grumbine FC, Montz FJ. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000;78:85-91.
61. Lambrou NC, Gómez-Marín O, Mirhashemi R, Beach H, Salom E, Almeida-Parra Z, et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 2004;93:653-8.
62. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM Jr. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011;122:608-11.
63. Rajkumar S, Nath R, Lane G, Mehra G, Begum S, Sayasneh A. Advanced stage (IIIC/IV) endometrial cancer: Role of cytoreduction and determinants of survival. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;234:26-31.
64. Schwarz JK, Beriwal S, Esthappan J, Erickson B, Feltmate C, Fyles A, et al. Consensus statement for brachytherapy for the treatment of medically inoperable endometrial cancer. *Brachytherapy* 2015;14:587-99.

## 7. FACTORES PRONÓSTICOS: GRUPOS DE RIESGO DE RECAÍDA

- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39.

## 8. TRATAMIENTO ADYUVANTE

- De Boer SM, Powell ME, Mileshtkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1273-85.
- Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018;119:1067-74.
- Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/ Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early-Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:1810-18.
- Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 2015;51:1742-50.
- Zavitsanos P, Leonard KL. Patterns of care in women with high-intermediate risk endometrioid adenocarcinoma in the PORTEC-2 era: A SEER database analysis. *Brachytherapy* 2017;16:109-15.
- Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, Lutgens LC, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:530-9.
- Harkenrider MM, Adams W, Block AM, Kliethermes S, Small W Jr, Grover S. Improved overall survival with adjuvant radiotherapy for high-intermediate and high risk Stage I endometrial cancer. *Radiother Oncol* 2017;122:452-57.
- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spiro NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.

- León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileshtkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(29):3388-97.

- Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(24):2317-26.
- Nieto K, Adams W, Pham N, Block AM, Grover S, Small W Jr, et al. Adjuvant therapy in patients with clear cell endometrial carcinoma: An analysis of the National Cancer Database. *Gynecol Oncol* 2018;148:147-53.
- Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A, et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol* 2020;158:3-11.
- Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, Gil KM, Wenzel L, Westin SN, et al. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology–RTOG 1203. *J Clin Oncol* 2018;20:36:2538-44.
- Yeung AR, Pugh SL, Klopp AH, Gil KM, Wenzel L, Westin SN, et al. Improvement in Patient-Reported Outcomes With Intensity-Modulated Radiotherapy (RT) Compared With Standard RT: A Report From the NRG Oncology RTOG 1203 Study. *J Clin Oncol* 2020;38:1685-92.

## 9. ENFERMEDAD IRRESECALE Y DEBUT METASTÁSICO

- Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, Gil KM, Wenzel L, Westin SN, et al. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology–RTOG 1203. *J Clin Oncol* 2018;20:36:2538-44.
- Yeung AR, Pugh SL, Klopp AH, Gil KM, Wenzel L, Westin SN, et al. Improvement in Patient-Reported Outcomes With Intensity-Modulated Radiotherapy (RT) Compared With Standard RT: A Report From the NRG Oncology RTOG 1203 Study. *J Clin Oncol* 2020;38:1685-92.

## 10. SEGUIMIENTO

- Sartori E, Pasinetti B, Chiudinelli F, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, et al. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:115.
- Kew FM, Roberts AP, Cruickshank DJ. The role of routine follow-up after gynecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:413-419.
- Zola P, Ciccone G, Piovano E, Fusco K, Peirano E, Di Cuonzo D et al. Intensive vs minimalist follow-up in patients treated for endometrial cancer: A multicentric randomized controlled trial (The TOTEM study-NCT00916708). *J Clin Oncol* 2021;39:15\_suppl.
- Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;114:6-10.
- Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101:520-529.
- Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5(5):CD008830.
- Londero AP, Parisi N, Tassi A, Bertozzi S, Cagnacci A. Hormone Replacement Therapy in Endometrial Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021;10:3165

## 11. TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA

- Elshaikh MA, Vance S, Gaffney DK, Biagioli M, Jhingran A, Jolly S, et al. ACR Appropriateness Criteria Management of Recurrent Endometrial Cancer. *Am J Clin Oncol* 2016;39: 507-15.
- Ebina Y, Kataebuchi H, Mikami M, Nagase S, Yaegashi N, Udagawa Y, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2013 for the treatment of uterine body neoplasms. *Int J Clin Oncol* 2016;21:419-34.
- Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Accuracy of 18-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol* 2013;128:397-404.
- Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol* 2020;148:157-66.

5. Makoto I, Takeshi K, Yutaro K, Okuda T, Mizumatsu S, Oshima Y, et al. Role of high-dose salvage radiotherapy for oligometastases of the localised abdominal/pelvic lymph nodes: a retrospective study. *BMC Cancer* 2020;20:540.
6. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393(10185):2051-58.
7. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22:2159.
8. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38:3841-50.
9. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, Pignata S, Pietragalla A, Soneatto C, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel (CP) compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CP-B) in advanced (stage III-IV) or recurrent endometrial cancer: The MITO END-2 trial. *Gynecol Oncol* 2019;155:406-12.
10. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Non-colorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
11. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017;35:2535-41.
12. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1766-72.
13. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. A multicenter, open-label, randomized phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: Study 309/KEYNOTE-775. *International J of Gynecol Cancer* 2021;31:A4-A5.
14. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:964.
15. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Over-express Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;36:2044-51.
5. Suidan RS, Woodard TL, Rauh-Hain JA, Westin SN, Giordano SH, Meyer LA. National patterns of care and fertility outcomes for reproductive-aged women with endometrial cancer or atypical hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:474.e1-474.
6. Matsuo K, Machida H, Shoupe D, Melamed A, Muderspach LI, Roman LD, et al. Ovarian conservation and overall survival in young women with early-stage low-grade endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2016;128:761-70.
7. Lago V, Marina T, Laseca Modrego M, Gil-Ibañez B, Rodriguez JR, Domingo J, et al. Fertility sparing treatment in patients with endometrial cancer (FERT-ENC): a multicentric retrospective study from the Spanish Investigational Network Gynecologic Oncology Group (SPAIN-GOG). *Arch Gynecol Obstet* 2022 Feb 4.

## 13. ANEXOS

### 13.1 Características técnicas recomendadas para realizar la BSGC

1. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:459-476.e10.
2. Moloney K, Janda M, Frumovitz M, Leitao M, Abu-Rustum NR, Rossi E, et al. Development of a surgical competency assessment tool for sentinel lymph node dissection by minimally invasive surgery for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:647-55.
3. Kim S, Ryu KJ, Min KJ, Lee S, Jung US, Hong JH, Song JY, Lee JK, Lee NW. Learning curve for sentinel lymph node mapping in gynecologic malignancies. *J Surg Oncol* 2020;121:599-604.

### 13.2 Técnicas de radioterapia

1. Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, Gil KM, Wenzel L, Westin SN, et al. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RTOG 1203. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2538-44.
2. Yeung AR, Pugh SL, Klopp AH, Gil KM, Wenzel L, Westin SN, et al. Improvement in Patient-Reported Outcomes With Intensity-Modulated Radiotherapy (RT) Compared With Standard RT: A Report From the NRG Oncology RTOG 1203 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(15):1685-92.
3. Small W Jr, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, et al. Consensus guidelines for the delineation of the clinical target volume for intensity modulated pelvic radiotherapy in the postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:428-34.
4. Small W Jr, Bosch WR, Harkenrider MM, Strauss JB, Abu-Rustum N, Albuquerque KV, et al. NRG Oncology/RTOG Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity Modulated Pelvic Radiation Therapy in Postoperative Treatment of Endometrial and Cervical Cancer: An Update *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2021;109:413-24.
5. Small W Jr, Beriwal S, Demanes DJ, Dusenberry KE, Eifel P, Erickson B, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy* 2012;11:58-67.
6. Samper P, Rovirosa A, Herreros A. Consensus and recommendations on vaginal-cuff Brachytherapy of the Spanish Brachytherapy Groups of SEOR and SEFM the SEOR and the SEFM Brachytherapy Groups. *Clin Transl Oncol* 2021;23:1193-1200.
7. Schwarz JK, Beriwal S, Esthappan J, Erickson B, Feltmate C, Fyles A, et al. Consensus statement for brachytherapy for the treatment of medially inoperable endometrial cancer. *Brachytherapy* 2015;14:587-99.

## 12. PRESERVACIÓN FERTILIDAD EN PACIENTE JOVEN

1. Corzo C, Barrientos Santillan N, Westin SN, Ramirez PT. Updates on Conservative Management of Endometrial Cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:308-13.
2. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 2001;83:388-93.
3. Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, Reed N, Mangler M, Kesic V, et al. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1258-65.
4. Fan Z, Li H, Hu R, Liu Y, Liu X, Gu L. Fertility-Preserving Treatment in Young Women With Grade 1 Presumed Stage IA Endometrial Adeno-carcinoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:385-93.