

Oncoguía
**Cáncer
de
Endometrio
2016**

**S
E
G
O**

**Guías
de práctica
clínica
en cáncer
ginecológico
y mamario**



Con los auspicios de:



PARTICIPANTES

Sociedades Científicas

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)

Comité organizador y metodología

Rafael Torrejón Cardoso (Coordinador)
Hospital Universitario Puerta del Mar (Cadiz)
Manel Barahona Orpinell (Secretaría)
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)
Maite Cusidó Gimferrer (Facilitadora)
Hospital Universitari Quirón-Dexeus (Barcelona)
Jordi Ponce Sebastià (Coordinador-Editor)
Presidente de Sección Ginecología Oncológica
y Patología Mamaria de la SEGO
Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL (Barcelona)

Asesores externos de la oncogüía

Miguel Martín Jiménez (Oncología Médica)
Presidente de la Sociedad Española de Oncología
Médica (SEOM)
José López Torrecilla (Oncología Radioterápica)
Presidente de la Sociedad Española de Oncología
Radioterápica (SEOR)
Txanton Martínez-Astorquiza Ortiz de Zarate
(Ginecología) Presidente de la Sociedad Española
de Ginecología y Obstetricia (SEGO)
Enrique de Álava Casado (Anatomía Patológica)
Presidente de la Sociedad Española de Anatomía
Patológica (SEAP)

.....
Diseño Gráfico
Adriana Martínez Vila-Abadal

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 oncogüía. 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 interconurrencia 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 oncogüía, pudiendo evitar el requerimiento de comunicación a la SEGO. Siempre deberá hacerse constar la fuente y autoría como:

“Oncogüía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Febrero 2016.”

Oncogüías ISBN: 978-84-612-7418-2 - vol. 11
Depósito Legal: M-37656-2016

Consenso de expertos actualización 2016

José Amores Tirado (Ginecología)
Hospital Costa del Sol (Málaga)
José M^a Azcoaga Blasco (Oncología Radioterápica)
Hospital Universitario Carlos Haya (Málaga)
Antonio Casado Herráez (Oncología Médica)
Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid)
Ramón Carreras Collado (Ginecología)
Hospital Universitari del Mar (Barcelona)
Berta Díaz Feijoo (Ginecología).
Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona)
M Dolores Diestro Tejada (Ginecología).
Hospital Universitario La Paz (Madrid)
Rafael Fábregas Xaurado (Ginecología)
Institut Universitari Dexeus (Barcelona)
Juan Carlos Martínez Escoriza (Ginecología)
Hospital General Universitario de Alicante (Alicante)
Xavier Matias-Guiu (Anatomía Patológica)
Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida)
Alejandro Novo Dominguez (Ginecología)
Hospital Clínico de Santiago de Compostela (A Coruña)
Jorge Rafael Pastor Peidro (Oncología Radioterápica)
Hospital General de Valencia (Valencia)
Laura Vidal Boixader (Oncología Médica)
Hospital Clínic (Barcelona)

Consenso de expertos Oncogüía 2010

José Amores Tirado (Ginecología)
Hospital Costa del Sol (Málaga)
José M^a Azcoaga Blasco (Oncología Radioterápica)
Hospital Universitario Carlos Haya (Málaga)
Miguel Beltran Fabregat (Oncología Médica)
Hospital Universitari Josep Trueta (Girona)
J.M^a. del Campo Fornis (Oncología Médica)
Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona)
Ramón Carreras Collado (Ginecología)
Hospital Universitari del Mar (Barcelona)
Santiago Domingo del Pozo (Ginecología)
Hospital Universitario La Fe (Valencia)
Rafael Fábregas Xaurado (Ginecología)
Institut Universitari Dexeus (Barcelona)
Juan Carlos Martínez Escoriza (Ginecología)
Hospital General Universitario de Alicante (Alicante)
Javier Martínez Salmean (Ginecología)
Hospital Severo Ochoa de Leganés (Madrid)
Xavier Matias-Guiu (Anatomía Patológica)
Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida)
Alejandro Novo Dominguez (Ginecología)
Hospital Clínico de Santiago de Compostela (A Coruña)
Jorge Rafael Pastor Peidro (Oncología Radioterápica)
Hospital General de Valencia (Valencia)
José Schneider Fontan (Ginecología)
Hospital Marqués de Valdecilla (Santander)
Jordi Xercavins Montosa (†) (Ginecología)
Hospital Universitari Vall d'Hebrón (Barcelona)

ÍNDICE

PARTE I. Proceso y metodología de las Guías de Práctica Clínica del Programa Oncoguías SEGO	
Introducción. Misión y valores.....	II
Proceso	II
Metodología	III
PARTE II. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016	
Introducción	1
Factores de riesgo	2
Tipos histológicos	2
Cribado y grupos de riesgo	6
Diagnóstico	7
Estadificación	5
Tratamiento del Cáncer de Endometrio Tipo I	7
• Tratamiento quirúrgico	9
• Tratamiento radioterápico	11
• Tratamiento quimioterápico	11
Tratamiento del Cáncer de Endometrio Tipo II.....	18
• Tratamiento quirúrgico	18
• Tratamiento quimioterápico	18
• Tratamiento radioterápico	18
Seguimiento de la paciente tratada	20
Recidiva y enfermedad avanzada.....	22
• Recidiva en tumores Tipo I.....	22
• Recidiva en tumores Tipo II	22
Anexos.....	23
Referencias bibliográficas	30

ÍNDICE DE ALGORITMOS

Algoritmo 1. Diagnóstico del Cáncer de Endometrio	8
Algoritmo 2. Tratamiento quirúrgico del Cáncer de Endometrio Tipo I	14
Algoritmo 3. Tratamiento complementario del Cáncer de Endometrio Tipo I según estadios FIGO	14
Algoritmo 4. Tratamiento del Cáncer de Endometrio de Tipo II	19
Algoritmo 5. Seguimiento del Cáncer de Endometrio Tipo I de bajo riesgo de recidiva	21
Algoritmo 6. Seguimiento del Cáncer de Endometrio de Tipo I de riesgo intermedio o alto y de Tipo II.....	21

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo.....	2
Tabla 2. Diferencias epidemiológicas, clínicas, endocrinas y morfológicas (Criterios de Bokhman). Correlación clinicopatológica y molecular. Alteraciones genéticas comunes	3
Tabla 3. Características según la clasificación genética	3
Tabla 4. Comparación de las distintas clasificaciones del Cáncer de Endometrio	4
Tabla 5. Recomendación de datos a incluir en el informe anatomopatológico	4
Tabla 6. Tipos histológicos de los tumores epiteliales del endometrio y lesiones relacionadas (OMS 2014).....	4
Tabla 7. Grado Histológico FIGO	4
Tabla 8. Estudio preoperatorio y de extensión	9
Tabla 9. Estadificación FIGO 2009	10
Tabla 10. Estadios clínicos del Cáncer endometrial FIGO 1971	10
Tabla 11. Nuevos grupos de riesgo para guiar el uso de tratamiento adyuvante ESMO.....	11
Tabla 12. Estadificación quirúrgica del Cáncer de Endometrio tipo I.....	11
Tabla 13. Factores adicionales de mal pronóstico	15
Tabla 14. Tratamiento adyuvante según estudios y factores de riesgo	17
Tabla 15. Estadificación quirúrgica del Cáncer de Endometrio tipo II	18
Tabla 16. Criterios de sospecha para el diagnóstico genético de Lynch o HNPCC.....	24

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Ganglio centinela (GC) en Cáncer de Endometrio	23
Anexo 2. Síndrome de Lynch	24
Anexo 3. Técnica de radioterapia	25
Anexo 4. Tratamiento de la paciente joven. Preservación de la fertilidad. tratamiento estrogénico sustitutivo	27

PARTE I

Proceso y metodología de las Guías de Práctica Clínica del Programa Oncoguías SEGO

INTRODUCCIÓN: Misión y valores

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia a través de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria, ha elaborado el plan estratégico "PROGRAMA ONCOGUIAS-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 Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (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, 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. Coordinador 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. La secretaría reagrupa las separatas y confecciona un documento previo global que será revisado, discutido y consensado 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 consensado.
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, Oncología, Anatomía Patológica...) 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 video quirúrgica asociada. Se garantizará una correcta difusión a todos los centros hospitalarios, así como su publicación escrita e informática de amplia accesibilidad.
8. Cada oncoguía se acompañará de un registro básico de datos, informatizado, cuya finalidad

principal es la de garantizar la evaluación objetiva de los criterios de implantación y sus repercusiones en la mejora de calidad asistencial (incluyendo protocolo terapéutico, supervivencia global y libre de enfermedad...).

9. El proceso se cierra mediante una evaluación objetiva a los 2 años de la implantación, con revisión crítica de los resultados y aprendizaje sobre la metodología previamente utilizada.
10. Actualización de la oncogúa, responsabilidad del comité de expertos constituido para la primera redacción. Periodicidad mínima bianual, siempre que la evolución científica o tecnológica no aconseje introducir addendums intermedios.

METODOLOGÍA:

Estandarización de evidencia y consenso

La principal característica de la oncogúa 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 2 indicadores de estandarización fundamentales: el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Las guías de prácticas clínicas 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 consensó 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 Oncogúas 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/)
- Cancer National Institute NCI (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/)
- National Comprehensive Cancer Network-NCCN (www.nccn.org/)
- National Institute for Clinical Excellence NICE (www.nice.org.uk/)
- National Health Service NHS Scotland (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 Feb;12(1):18-23.
- 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. Registro básico de datos.
9. Evaluación objetiva de resultados a los 2 años de la implantación.
10. 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 evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad 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 (p. ej., de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p. ej., 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 HJ, 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 las recomendaciones

	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
Débil	La mayoría de las personas estarían 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 (7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.



PARTE II

Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016



INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es el tumor maligno del tracto genital femenino más frecuente en España y el segundo en mortalidad, tras el cáncer de ovario (1). En el año 2015 se prevén 5410 nuevos casos y 1279 muertes por la enfermedad en nuestro país, lo que supone una incidencia de 5,9 por cada 100.000 mujeres y una tasa de mortalidad de 3,1 por 100.000, con una prevalencia a 5 años de 7,6 por 100.000 (2).

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, asociado a una mayor mortalidad provocada por esta enfermedad (3). La mayor edad de la población, así como la obesidad, que en occidente tiene tintes de epidemia, son dos factores claramente asociados a este incremento. El hecho de que cerca del 40% de los casos se diagnostiquen a partir de los 65 años (3) y que las pacientes asocien con frecuencia obesidad con 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 creado la falsa creencia de tratarse de una enfermedad de bajo riesgo para las pacientes (4).

En la presente actualización serán objeto de revisión puntos tales como: la existencia de lesiones precursoras potencialmente tratables; la definición de diferentes tipos de enfermedad en base a mutaciones genéticas, con la definición de diferencias inmunohistoquímicas en las lesiones que establecen diferencias más allá de los dos subtipos definidos por Bokhman; el diagnóstico en pacientes jóvenes, que aún no han completado su deseo reproductivo y la información a pacientes con riesgo genético de desarrollar la enfermedad; las novedades en la vía de abordaje quirúrgico, así como el interés por definir el valor e indicaciones de la linfadenectomía, tratando de ajustarla en cada paciente; la irrupción del ganglio centinela en el cáncer de endometrio y la evidencia existente en el tratamiento adyuvante, con una mayor adecuación en el uso de la radioterapia y la introducción de la quimioterapia en grupos de intermedio- alto riesgo.

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 y 44 años (4). Cuando se diagnostique un cáncer de endometrio en una mujer con una edad inferior a los 50 años se deberá considerar la posibilidad de que la paciente sea portadora de un síndrome de predisposición familiar al cáncer como el síndrome de Lynch.

FACTORES DE RIESGO

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a la aparición de carcinoma de endometrio (5-11) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

FACTORES DE RIESGO	RR
Exposición a estrógenos exógenos	10-20
Riesgo familiar o genético (Lynch II)	5-20
Tamoxifeno	2-3
Obesidad	2-5
Edad avanzada	2-3
Diabetes mellitus	1.3-3
Hipertensión arterial	1.3-3
Menopausia tardía	2-3
Síndrome de ovarios 1.5 poliquísticos. Ciclos anovuladores	1.5
Nuliparidad	3
Historia de esterilidad	2-3
Menarquia temprana	1.5-2
Antecedente de cáncer de mama	>5

FACTORES PROTECTORES

Se sabe que en pacientes con hiperestrogenismo secundario a anovulación crónica, el consumo de anticonceptivos hormonales y el uso de gestágenos en forma depot o de liberación continua local con DIU de levonorgestrel ejercen una función protectora sobre el riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio. (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

TIPOS HISTOLÓGICOS

Al hablar de cáncer de endometrio es importante destacar que se están tratando, al menos, dos tipos de tumores distintos no solo histológicamente, sino en su biología, pronóstico y tratamiento (Tabla 2) (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte).

Tipo I: Adenocarcinoma de tipo endometrioides, hormonodependiente y desarrollado por la secuencia hiperplasia-carcinoma. Se relaciona con la exposición a estrógenos. Buen pronóstico, en general, y lenta evolución.

Tipo II: Más frecuente en la postmenopausia sin relación a la exposición a estrógenos. No responde a tratamiento hormonal. Por definición se trata de tumores de alto grado que histológicamente corresponden a los carcinomas de tipo seroso y de células claras y a efectos prácticos se incluirá en este grupo a los carcinosarcomas para el desarrollo de esta Oncoguía. De evolución más agresiva y con peor pronóstico que el tipo I, suele diagnosticarse en estadios más avanzados.

Esta dualidad planteada ya por Bokhman en 1983 (12), en base a datos exclusivamente epidemiológicos, se ha visto recientemente retada por la definición de cuatro tipos de tumor diferentes en función de mutaciones genéticas que podrían también llegar a diferenciarse por cambios inmunohistoquímicos (13), lo que nos llevaría a un nuevo paradigma en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de endometrio (Tablas 3 y 4) (14). En la presente Oncoguía se incluyen, a título informativo, tablas que muestran estos nuevos grupos y sus diferencias y relaciones con los ya conocidos, pero a efectos prácticos se sigue manteniendo la actual división en tipos I y II.

En esta Oncoguía ambos tipos serán tratados de forma conjunta en la estrategia de diagnóstico, pero de forma diferenciada en las guías de tratamiento y seguimiento.

En la Tabla 5 se recogen las recomendaciones a incluir en la hoja del informe anatomopatológico.

Tabla 2. Diferencias epidemiológicas, clínicas, endocrinas y morfológicas (Criterios de Bokhman). Correlación clinicopatológica y molecular. Alteraciones genéticas comunes (14)

DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS. CLÍNICAS, ENDOCRINAS Y MORFOLÓGICAS (CRITERIOS DE BOKHMAN)		
	TIPO I	TIPO II
Proporción	60–70%	30–40%
Capacidad reproductiva	Disminuida	No afectada
Inicio menopausia	Después de 50 años	Antes de 50 años
Patología endometrial subyacente	Hiperplasia	Atrofia
Asociación a estrógenos	Si	No
Asociación a obesidad, hiperlipemia y diabetes mellitus	Si	No
Grado tumoral	Bajo (grados 1–2)	Alto (grado 3)
Invasión miometrial	Superficial	Profunda
Potencial de diseminación ganglionar linfática	Bajo	Alto
Pronóstico	Favorable	Desfavorable
Sensibilidad a progestágenos	Alta	Baja
Supervivencia a 5 años	86%	59%

CORRELACION CLINICOPATOLÓGICA Y MOLECULAR		
	TIPO I	TIPO II
Tipo histológico	Endometrioide	Seroso
Expresión de receptores a estrógenos y/o progestágenos	Alta	Baja
Estadio al diagnóstico	Iniciales (FIGO I–II)	Avanzado (FIGO III–IV)

ALTERACIONES GENÉTICAS COMUNES		
	TIPO I	TIPO II
PTEN - mutación	52–78%	1–11%
PIK3CA - mutación	36–52%	24–42%
PIK31R1 - mutación	21–43%	0–12%
KRAS - mutación	15–43%	2–8%
ARID1A - mutación	25–48%	6–11%
CTNNB1 - mutación	23–24%	0–3%
TP53 - mutación	9–12%	60–91%
PPP2R1A - mutación	5–7%	15–43%
HER2 - amplificación	0	27–44%
Inestabilidad microsatélites	28–40%	0–2%

Tabla 3. Características según la clasificación genética (14)

CARACTERÍSTICAS SEGUN LA CLASIFICACIÓN GENÉTICA				
	POLE (ultramutado)	IMS* (hipermutado)	Número copias bajo (endometrioide)	Número de copias alto (seroso-like)
Aberraciones en el número de copias	Baja	Baja	Baja	Alta
Metilación IMS*/ MLH1	IMS mixto alto, bajo, estable	IMS alto	IMS estable	IMS estable
Mutaciones genéticas habituales	POLE (100%) PTEN (94%) PIK3CA (71%) PIK3R1 (65%) FBXW7 (82%) ARID1A (76%) KRAS (53%) ARID5B (47%)	PTEN (88%) RPL22 (37%) KRAS (35%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (40%) ARID1A (37%)	PTEN (77%) CTNNB1 (52%) PIK3CA (53%) PIK3R1 (33%) ARID1A (42%)	TP53 (92%) PPP2R1A (22%) PIK3CA (47%)
Tasa de mutaciones	Muy Alta	Alta	Baja	Baja
Tipo histológico	Endometrioide	Endometrioide	Endometrioide	Seroso, endometrioide y mixto
Grado tumoral	Mixto (G1-3)	Mixto (G1-3)	G 1-2	G 3
Progresión libre de enfermedad	Buena	Intermedia	Intermedia	Mala

* IMS: Inestabilidad de microsatélites

Tabla 4. Comparación de las distintas clasificaciones del Cáncer de Endometrio (14)

COMPARACIÓN DE LAS DISTINTAS CLASIFICACIONES DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO			
	Bokhman	OMS	The Cancer Genome Atlas
Tipo de clasificación	Clínico-epidemiológica	Histológica	Características genómicas
Categorías	Tipo I	Endometriode	POLE (ultramutado), IMS (hipermutado), Número de copias bajo (endometriode), Número de copias alto (seroso-like)
	Tipo II	Seroso Células claras	Número de copias alto (seroso-like) —

Tabla 5. Recomendación de datos a incluir en el informe anatomopatológico

(Evidencia Alta - Recomendación Fuerte). (15)

El Informe Patológico ha de incluir:
A: ELEMENTOS IMPRESCINDIBLES
Macroscópicos:
1- Tipos de muestra (Tipo de biopsia o de pieza quirúrgica)
2- Estructuras anatómicas adheridas
3- Piezas acompañantes
Microscópicos:
1- Tipo histológico (OMS, 2014)
2- Grado histológico FIGO
3- Invasión miometrial
4- Invasión vascular, linfática o perineural
5- Invasión del estroma cervical
6- Afectación vaginal
7- Afectación de la serosa uterina
8- Afectación parametrial
9- Afectación anexial
10- Afectación de epiplon
11- Afectación peritoneal
12- Metástasis ganglionares
13- Metástasis a distancia
14- Estadío FIGO provisional
B. ELEMENTOS RECOMENDABLES
Macroscópicos:
1- Localización del tumor
2- Tamaño del tumor
3- Clave de secciones de bloques de parafina
C. DIAGNÓSTICO
1- Porcentaje de Componentes en los tumores mixtos
2- Porcentaje de Componentes en los carcinosarcomas
3- Afectación del epitelio cervical
4- Distancia de los márgenes de resección cervicales
5- Distancia de la serosa uterina
6- Porcentaje de invasión miometrial
7- Presencia de lesiones en el endometrio no tumoral
8- Presencia de células tumorales en el lavado peritoneal
9- Número de ganglios linfáticos afectados en relación a los identificados
10- Afectación extracapsular en ganglios linfáticos
11- Mención de las técnicas inmunohistoquímicas que se han realizado
12- Estadío pTNM provisional

Tabla 6. Tipos histológicos de los tumores epiteliales del endometrio y lesiones relacionadas (OMS 2014)

CARCINOMA DE ENDOMETRIO
1- Carcinoma endometriode de endometrio (usual y variantes)
2- Adenocarcinoma mucinoso
3- Adenocarcinoma seroso
4- Adenocarcinoma de células claras
5- Tumores neuroendocrinos
6- Adenocarcinoma mixto
7- Carcinoma indiferenciado y desdiferenciado

Tabla 7. Grado Histológico FIGO

	GRADO FIGO	% TUMOR SÓLIDO
G1	Bien diferenciado	<5%
G2	Moderadamente diferenciado	6-50%
G3	Poco diferenciado	>50%



Clasificación Patológica

La clasificación histológica (Tabla 6) se solapa con la clasificación del cáncer de endometrio en tipos I y II. Los carcinomas endometrioides y sus variantes, así como el carcinoma mucinoso encajarían en los carcinomas de tipo I, mientras que los carcinomas serosos y de células claras (carcinomas no endometrioides) serían los prototipos de los tumores de tipo II.

Grado histológico

Viene determinado por el porcentaje de tumor sólido (Tabla 7) El componente escamoso no se contabiliza como componente sólido. Cuando la atipia citológica es desproporcionada a la complejidad arquitectónica, el grado se incrementa en un punto. Los carcinomas no endometrioides, es decir de tipo II (serosos, células claras y carcinosarcomas), determinan su grado por el aspecto nuclear y por tanto siempre deben considerarse de alto grado (G3).

Carcinosarcomas

En la actualidad se acepta que los Tumores Müllerianos Mixtos Malignos (Carcinosarcomas) son carcinomas que presentan una transformación morfológica hacia sarcoma. Desde un punto de vista molecular, ese cambio está sustentado por la expresión de genes involucrados en la transición epitelio-mesénquima, de modo análogo a lo que ocurre en carcinomas sarcomatoides en otras localizaciones. En realidad, su historia natural depende esencialmente del componente epitelial, que a menudo es de alto grado, con un pronóstico y tratamiento asimilables al carcinoma de endometrio de tipo II; y como tales se incluyen en la actual Oncoguía al no ser de aplicación, en este tipo de tumor, las pautas de tratamiento de la Oncoguía Sarcomas Uterinos 2014.

Lesiones precursoras

El carcinoma endometrioide, y sus variantes, es frecuentemente precedido por lesiones proliferativas endometriales, que tradicionalmente han estado catalogadas en diferentes tipos de clasificaciones. La clasificación de la OMS de 2014, unifica estos sistemas de clasificación. Para ello, define dos tipos de lesiones:

- **Hiperplasia sin atipia:** es una proliferación glandular, sin atipia, que obedece a un estímulo estrogénico exagerado, con un riesgo de cáncer de endometrio incrementado 3-4 veces.

- **Hiperplasia atípica/Neoplasia Endometrioide Intraepitelial:** caracterizada por un marcado incremento del volumen glandular, 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 a cáncer de endometrio. Hasta el 30% de pacientes con el diagnóstico de Hiperplasia Atípica/Neoplasia Endometrioide Intraepitelial, en una biopsia, muestran focos de carcinoma endometrioide en la pieza de histerectomía, aunque el tumor suele ser de bajo grado y escasamente invasor.

Se ha utilizado el término Carcinoma Intraepitelial para designar al carcinoma seroso cuando el tumor está limitado al epitelio endometrial, sin evidencia de invasión estromal o miometrial. La clasificación OMS 2014 no recomienda este término, ya que los carcinomas serosos pueden metastatizar a peritoneo, aún en ausencia de invasión del estroma endometrial.

Carcinomas indiferenciados

En ocasiones los carcinomas indiferenciados se desarrollan a partir de carcinomas endometrioides de grado 1 o 2, y en estos casos se usa la denominación de Carcinoma Desdiferenciado; este es un tipo de tumor que puede asociarse a inestabilidad de microsatélites y a síndrome de Lynch. Son lesiones de muy mal pronóstico (**Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor**).

Tumores mixtos

Los carcinomas mixtos endometrioides-serosos están definidos cuando uno de los dos componentes representa el 5% del tumor, de acuerdo a la clasificación de la OMS de 2014, aunque se recomienda informar de cualquier porcentaje. El diagnóstico de este tipo de tumor debe hacerse de forma rigurosa. Por definición, los carcinomas mixtos son de alto grado.

CRIBADO Y GRUPOS DE RIESGO

CRIBADO POBLACIONAL

No existen estrategias de cribado poblacional eficientes y consensuadas, por lo que se debe insistir en la presencia de signos y síntomas de sospecha para el diagnóstico en estadios iniciales. En pacientes asintomáticas no se recomienda la realización de ecografía transvaginal. **(16,17)** (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

CRIBADO EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ESTROPROGESTÁGENOS Y TAMOXIFENO

No se ha demostrado que el cribado previo al tratamiento ni durante éste sea efectivo en reducir la mortalidad por cáncer de endometrio. Se recomienda en ambos casos estudio histológico con biopsia endometrial sólo en caso de sangrado genital anómalo. **(18-19)** (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

CRIBADO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE LYNCH O DEL CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (HNPCC)

Este subgrupo de pacientes, a menudo jóvenes, tiene hasta un 60% de riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio. Por ello se recomienda a las pacientes afectas de Síndrome de Lynch un cribado anual, con biopsia endometrial y ecografía transvaginal, a partir de los 35 años, ó ante un cuadro de hemorragia uterina anómala, valorando la opción de histerectomía una vez cumplido el deseo genésico. (Anexo 2) **(20)** (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO TEMPRANO

Signos y síntomas de sospecha

El sangrado genital anómalo es el signo principal de sospecha que nos debe llevar a descartar una patología neoplásica endometrial, en particular en pacientes postmenopáusicas, o con factores de riesgo asociados (16) (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

- Pérdida de sangre o flujo rosado en la postmenopausia. Se asocia a cáncer de endometrio hasta en un 20% de casos.
- Pérdidas intermenstruales o menstruaciones anómalas y/o abundantes en la perimenopausia (45-55 años).
- Secreción purulenta por genitales en pacientes de edad avanzada. Piometra.

DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA

Ecografía transvaginal

Ante el signo de sospecha la realización de una ecografía transvaginal (21-22), o en su defecto transrectal, nos permite:

- Descartar patología orgánica (miomas, pólipos).
- Medición del grosor endometrial en un corte longitudinal.

Se recomienda utilizar un punto de corte de 3mm (23) para la realización de biopsia endometrial en la paciente sintomática (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

En el caso de no disponer de ecografía, en pacientes sintomáticas, se puede optar por realizar biopsia endometrial directamente a la paciente. Esta estrategia no es recomendable de primera elección pues muchos episodios de metrorragia en postmenopausia se deben a atrofia endometrial (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN

Biopsia endometrial (Algoritmo 1)

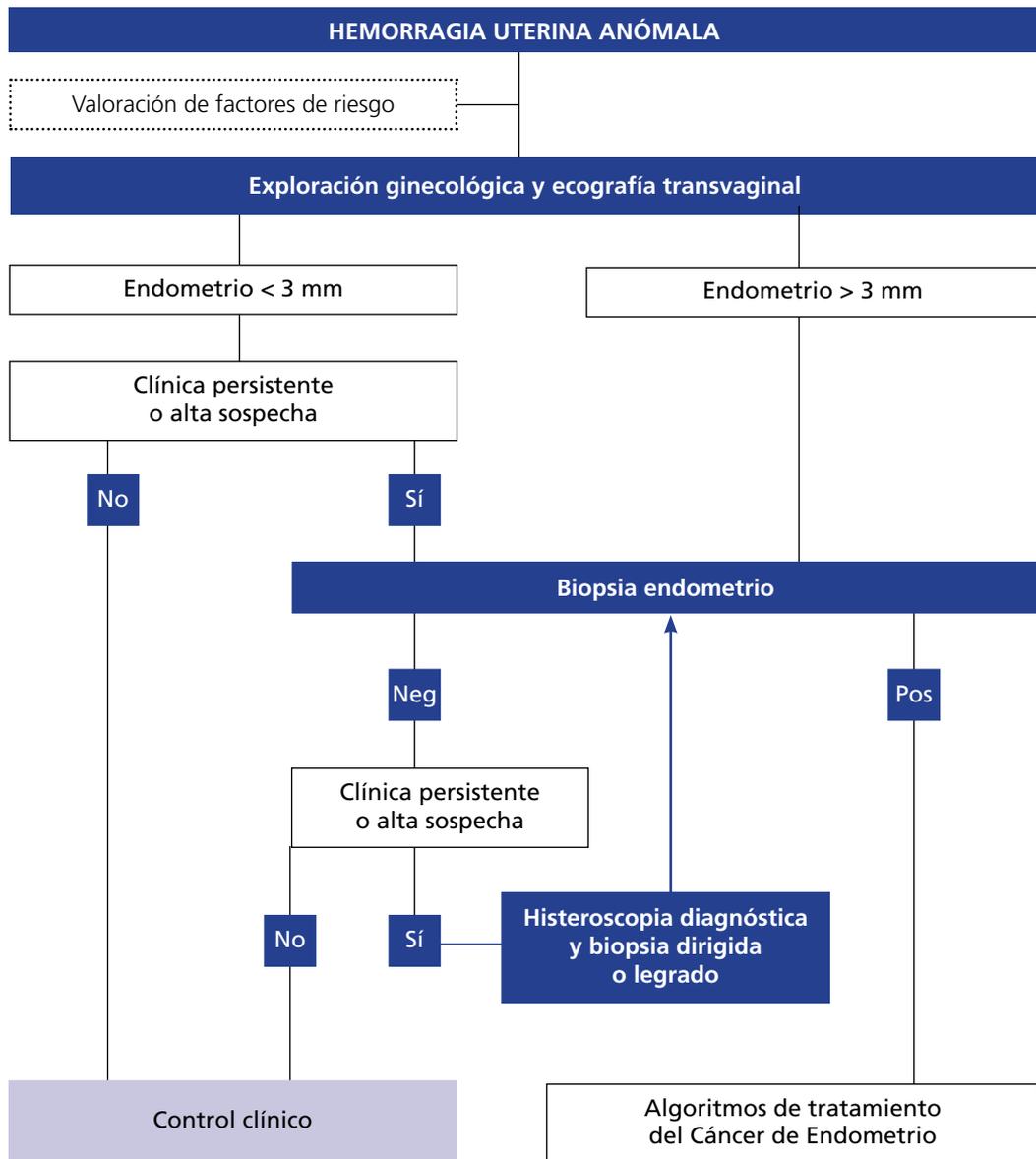
Ante la sospecha clínica y ecográfica se recomienda una biopsia endometrial con dispositivos de aspiración tipo cánula de Cornier de forma ambulatoria (24,26) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

En caso de clínica persistente y ecografía de baja sospecha, se recomienda realizar biopsia endometrial (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

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 (27-29) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor). No se recomienda la histeroscopia como método diagnóstico de primera elección (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

Hay disponibles en la actualidad Kits basados en el análisis de expresión génica de biomarcadores, que combinados con el análisis de la biopsia de aspirado tienen un alto VPN, mejorando la sensibilidad de la biopsia por aspirado sola; cuyos resultados podrían ser ligeramente superiores a los de la histeroscopia (30).

Algoritmo 1. Diagnóstico del Cáncer de Endometrio



ESTADIFICACIÓN

ESTUDIO PREOPERATORIO Y DE EXTENSIÓN

Las pruebas realizadas se orientarán a decidir si la paciente es tributaria de tratamiento quirúrgico y a hacer una valoración preterapéutica de la extensión de la enfermedad para adecuar la radicalidad de la cirugía. La edad de las pacientes y su comorbilidad asociada pueden contraindicar la intervención, de forma parcial o completa.

Pese a tratarse de una enfermedad que en base a los criterios de la FIGO (31) exige una estadificación quirúrgica (32), la valoración preterapéutica de las pacientes podría permitir limitar la extensión de la cirugía basándonos en factores de riesgo conocidos de afectación ganglionar y de recidiva (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

Los estudios que se recomiendan previo al tratamiento se recogen ordenadamente y con nivel de evidencia en la Tabla 8.

Para la valoración de los factores de riesgo uterinos (tamaño, invasión miometrial, afectación estroma cervical, afectación del tercio uterino inferior) las pruebas de imagen recomendadas son la RM y la ecografía transvaginal/transrectal (33-35), en función de la disponibilidad de cada centro (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

No existe evidencia de la superioridad de ninguna de ellas, habiendo claras diferencias interoperatorio, con una fiabilidad respecto al resultado anatomopatológico definitivo cercana al 85% en la mayoría de estudios, por lo que se recomienda la evaluación de los resultados de cada centro.

Tabla 8. Estudio preoperatorio y de extensión

Anamnesis (OB)	Identificación de factores de riesgo. Valoración del estado general de la paciente, identificación de comorbilidad asociada.	Evidencia Alta Recomendación Fuerte a favor
Exploración (OB)	Exploración general y ginecológica. Valoración vía abordaje.	Evidencia Alta Recomendación Fuerte a favor
Análítica completa (OB)	Hemograma, bioquímica Estudio coagulación.	Evidencia Moderada Recomendación Fuerte a favor
Rx Tórax (OB)	Estudio preoperatorio.	Evidencia Moderada Recomendación Fuerte a favor
Biopsia endometrial (OB)	Tipo histológico. En tipo I valoración del grado histológico.	Evidencia Alta Recomendación Fuerte a favor
Ecografía abdominopélvica (OP) (34,35)	Tamaño tumoral. Valoración nivel infiltración miometrial. Valoración de la infiltración del estroma cervical. Valoración de anejos.	Evidencia Alta Recomendación Fuerte a favor
TC abdómino pélvica (OP)	No útil para valoración de infiltración miometrial . Valoración de enfermedad extrapélvica (retroperitoneal, visceral y peritoneal). Se recomienda: -Tipo I: si sospecha clínica de estadios avanzados -Tipo II: en todos los casos	Evidencia Moderada Recomendación Fuerte a favor
RM (OP) (33,36)	Valoración de infiltración miometrial y cervical en tipo I con sospecha de estadios iniciales. Se recomienda realizar en pacientes inoperables para valoración de estadio y adecuar volúmenes para la radioterapia.	Evidencia Moderada Recomendación Fuerte a favor
PET-TC (OP) (33,34,39)	No se recomienda en estudio primario de extensión. Puede ser de utilidad en la decisión de tratamiento de la recidiva.	Evidencia Moderada Recomendación Fuerte a favor
CA 125 (OP) (40,41)	No útil en el diagnóstico, si podría serlo en el seguimiento y control de la recidiva. Se recomienda sólo en estadios avanzados y en Tipo II.	Evidencia Moderada Recomendación Fuerte a favor

ESTADIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICOS. ESTADIOS FIGO (2009)

Los sistemas de estadificación tienen dos objetivos principales:

1. Proveer a los profesionales de una terminología estandarizada que permita la comparación de resultados entre centros y su comunicación al Annual Report
2. La asignación de cada paciente a grupos pronósticos que requieren tratamientos distintos.

La estadificación del cáncer de endometrio es quirúrgica, y ésta se realizará según las normas de estadificación FIGO 2009 (Tabla 9) (31,37,38).

Las pacientes que sean inoperables por criterio médico deben estadificarse en base a criterios clínicos según la estadificación FIGO de 1971 (Tabla 10). Pese a ello se recomienda hacer valoración de estadificación clínica con pruebas de imagen y criterios FIGO 2009 en aras a la decisión de tratamientos hormono, quimio o radioterápicos, pero no aplicables a comunicaciones ni para remitir al Annual Report.

Tabla 10. Estadios clínicos del cáncer endometrial FIGO 1971*

CÁNCER DE ENDOMETRIO. FIGO 1971	
Estadio I	Tumor confinado al cuerpo del útero
IA IB	Histerometría menor o igual a 8 cms Histerometría mayor a 8 cms
Estadio II	El carcinoma afecta a cuerpo y cuello del útero
Estadio III	Extensión fuera del útero pero no de la pelvis verdadera
Estadio IV	Extensión fuera de la pelvis verdadera y/o afectación de vejiga y/o recto

* Sólo serán de aplicación en pacientes inoperables por criterio médico.

Tabla 9. Estadificación FIGO 2009 (31)

CÁNCER DE ENDOMETRIO. FIGO 2009	
Estadio I	Tumor confinado al cuerpo del útero (a)
IA	No invasión del miometrio o inferior a la mitad
IB	Invasión del miometrio igual o superior a la mitad
Estadio II	Tumor que invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero (a) (b)
Estadio III	Extensión local y/o regional del tumor (c)
IIIA	Tumor que invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial
IIIC	Metástasis en ganglios pélvicos y/o para aórticos
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios para aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos
Estadio IV	Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto, y/o metástasis a distancia
IVA	Tumor que invade mucosa vesical y/o rectal
IVB	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales

(a) Tanto G1, G2 como G3.

(b) La afectación glandular endocervical debe considerarse como estadio I y no como estadio II.

(c) La citología positiva se debe informar de forma separada sin que modifique el estadio.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO TIPO I

Se recomienda que las pacientes en estadios iniciales de intermedio y alto riesgo (Tabla 11) o en estadios avanzados sean remitidas a centros con capacidad para el tratamiento multidisciplinar de las mismas.

Tabla 11. Nuevos grupos de riesgo para guiar el uso de tratamiento adyuvante ESMO

GRUPO DE RIESGO	
BAJO	Estadio I A G1-2 (tipo I) sin IELV
INTERMEDIO	Estadio I B G1-2 (tipo I) sin IELV
ALTO-INTERMEDIO	Estadio IA G3 (tipo I) con o sin IELV Estadio I G1-2 (tipo I), independientemente del nivel de invasión miometrial con IELV inequívocamente positivo
ALTO	Estadio IB G3 (tipo I) con o sin IELV Estadio II Estadio III (tipo 1) sin enfermedad residual Tipo 2
AVANZADO	Extensión fuera de la pelvis verdadera y/o afectación de vejiga y/o recto
METASTASICO	Estadio IVB

IELV: Invasión del Espacio Linfovascular (LVS) en literatura inglesa)

1.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento del cáncer de endometrio de tipo I está basado en la cirugía siguiendo los criterios de estadificación de la FIGO (31) (Algoritmo 2. Tabla 12) (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

Tabla 12. Estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio tipo I

Histerectomía total extrafascial
Anexectomía bilateral
Linfadenectomía pélvica
Linfadenectomía aorto-cava

El lavado peritoneal aunque recomendado por la FIGO, no afecta la estadificación ni a la decisión de tratamiento adyuvante.

1.1.1. Histerectomía

La base del tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio es la histerectomía total con doble anexectomía. (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

La realización de una histerectomía radical a fin de evitar recidivas locales en cúpula vaginal en estadio I no está recomendada (42) (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor). La histerectomía radical no está indicada para el tratamiento del estadio II, y sólo se contempla para la obtención de márgenes libres de tumor (43-45) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

1.1.2 Linfadenectomía

La afectación ganglionar en pacientes con adenocarcinoma endometriode (Tipo I) se da en el 14% de las mismas, y sólo afecta a la región aorto-cava de forma exclusiva en menos de un 3% de los casos (46-48). La linfadenectomía se realiza con fines de estadificación y permite clasificar las pacientes en grupos de riesgo para poder decidir el tratamiento adyuvante adecuado en cada caso. (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

La necesidad de realizar una linfadenectomía pélvica y aorto-cava en todos los casos está en discusión. La linfadenectomía carece de valor terapéutico en estadios iniciales (49-51) (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor). Pero en estadios avanzados hay estudios que demuestran que la realización de una linfadenectomía aorto-cava puede tener impacto sobre la supervivencia de las pacientes (52-58) (Evidencia Moderada - Recomendación Débil a favor).

La decisión de realizar una linfadenectomía puede hacerse en base los hallazgos preoperatorios del estudio de extensión (Tabla 8) o en el estudio intraoperatorio de la pieza de histerectomía, siempre evaluando el nivel de infiltración miometrial y grado tumoral (59-61) (Evidencia Moderada - Recomendación Débil a favor).

da - Recomendación Fuerte a favor). En ambos casos se asume que la correlación con el resultado anatomopatológico definitivo será del 80-90% dependiendo de las diferentes series, con lo que debe conocerse que existe la posibilidad, hasta un 15% de casos, de sobreestadificación o infraestadificación; y que en este segundo caso supondrá la necesidad de reevaluar con la paciente la indicación de completar la cirugía de estadificación con linfadenectomía en segundo tiempo o bien valorar suplirla con tratamiento adyuvante locorregional con radioterapia externa (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

En casos en que existan dudas en el estudio preoperatorio o intraoperatorio del grupo de riesgo de la paciente (Tabla 11), y/o que, estando indicada, se considere de riesgo la realización de una linfadenectomía aorto-cava por la situación clínica de la paciente, se puede plantear realizar una linfadenectomía pélvica que, en caso de ser negativa, se sabe existe un riesgo inferior al 3% de que haya afectación de ganglios aorto-cavos (46) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

No se recomienda la reestadificación de pacientes con hallazgo de cáncer de endometrio incidental en una pieza de histerectomía que cumplan criterios de bajo riesgo (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor). En caso de presentar criterios de medio (especialmente si presenta factores de riesgo asociados) o alto riesgo, la reestadificación con linfadenectomía tiene un valor pronóstico y permite adecuar el tratamiento adyuvante, por lo que deberá ser valorada, teniendo en cuenta los riesgos asociados a una segunda cirugía para la paciente (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

Si se realiza una linfadenectomía aorto-cava de estadificación, se recomienda la exploración del territorio supramesentérico hasta el cruce de vena renal izquierda (62) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

RECOMENDACIONES:

1. Estadios avanzados y estadios iniciales con criterios de alto riesgo: Linfadenectomía pél-

vica y aorto-cava sistemática (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

2. Estadios iniciales de riesgo intermedio: Linfadenectomía pélvica sistemática y aorto-cava opcional. En casos de afectación ganglionar pélvica confirmada sí se recomienda completar la linfadenectomía aorto-cava completa (Evidencia Baja - Recomendación Fuerte a favor).
3. Estadios iniciales de bajo riesgo: No hacer linfadenectomía (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

El estudio del ganglio centinela en cáncer de endometrio no está en la actualidad validado para su aplicación y se recomienda su realización sólo dentro de protocolos de investigación, completando la linfadenectomía según los criterios expuestos en esta Oncoguía. En Anexo 1 se incluye de forma breve la situación actual del ganglio centinela en cáncer de Endometrio.

1.1.3. Metástasis ovárica o tumor sincrónico de ovario

El hallazgo de afectación ovárica, plantea la duda de que se trate de un estadio IIIA o un cáncer de ovario sincrónico. En estos casos se recomienda continuar la cirugía con una estadificación completa como si se tratase de un cáncer de ovario (ver oncoguía SEGO 2014: Cáncer Epitelial de Ovario) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

1.1.4 Vía de abordaje

La cirugía puede realizarse por vía abdominal o laparoscópica (63), y en caso de pacientes con riesgo quirúrgico que contraindique una de estas dos, la histerectomía se puede realizar por vía vaginal (64-67); tratando en éste caso de realizar la anexectomía bilateral, si es factible (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

El abordaje laparoscópico de la cirugía del cáncer de endometrio ofrece los mismos resultados on-



cológicos que la cirugía abierta con las ventajas para la paciente de la cirugía mínimamente invasiva (68-71) ((Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor), especialmente en el subgrupo de pacientes con comorbilidad asociada, habiéndose demostrado su efectividad en estudios randomizados con seguimiento a largo plazo; por lo que en la actual Oncoguía se recomienda su uso como vía de abordaje de primera elección.

La opción de la laparoscopia asistida por sistemas robóticos ha demostrado su eficacia y es aceptable su uso en los centros que dispongan de ella (72) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

1.1.5 Cirugía en estadios avanzados. Citorreducción

En estadios avanzados III/IV, 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 (73-76) ((Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

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 (Evidencia Débil - Recomendación Fuerte a favor).

1.1.6 Paciente inoperable

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. En casos en que éste sea desestimado, puede ofertarse tratamiento hormonal paliativo (Ver Apartado 1.4. Tratamiento Hormonal) (Evidencia Débil - Recomendación Fuerte a favor). El tratamiento se basará en radioterapia (externa y/o braquiterapia) y quimioterapia según estadios.

1.1.7 Factores de mal pronóstico

Aparte de los factores de riesgo de mal pronóstico (recidiva y afectación ganglionar) ya incluidos en el sistema de estadificación FIGO (Tabla 13), ha habido en los últimos años un gran interés en la literatura científica sobre otros factores de riesgo que podrían implicar cambios en la decisión del tratamiento primario y adyuvante, y que desarrollaremos a continuación de forma breve.

1.1.7.1 Edad

Estudios randomizados realizados para valoración del tratamiento adyuvante en cáncer de endometrio en estadios iniciales (PORTEC-1, GOG-99) (78-80) identifican la edad como un factor de mal pronóstico (81) y de riesgo de recidiva de la enfermedad, dato que también se observa en un análisis secundario de un estudio randomizado multicéntrico italiano (82). Se recomienda que las pacientes de más de 60 años en estadios iniciales, sean valoradas como un subgrupo de mayor riesgo de recidiva a la hora de decidir la indicación de tratamiento adyuvante (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

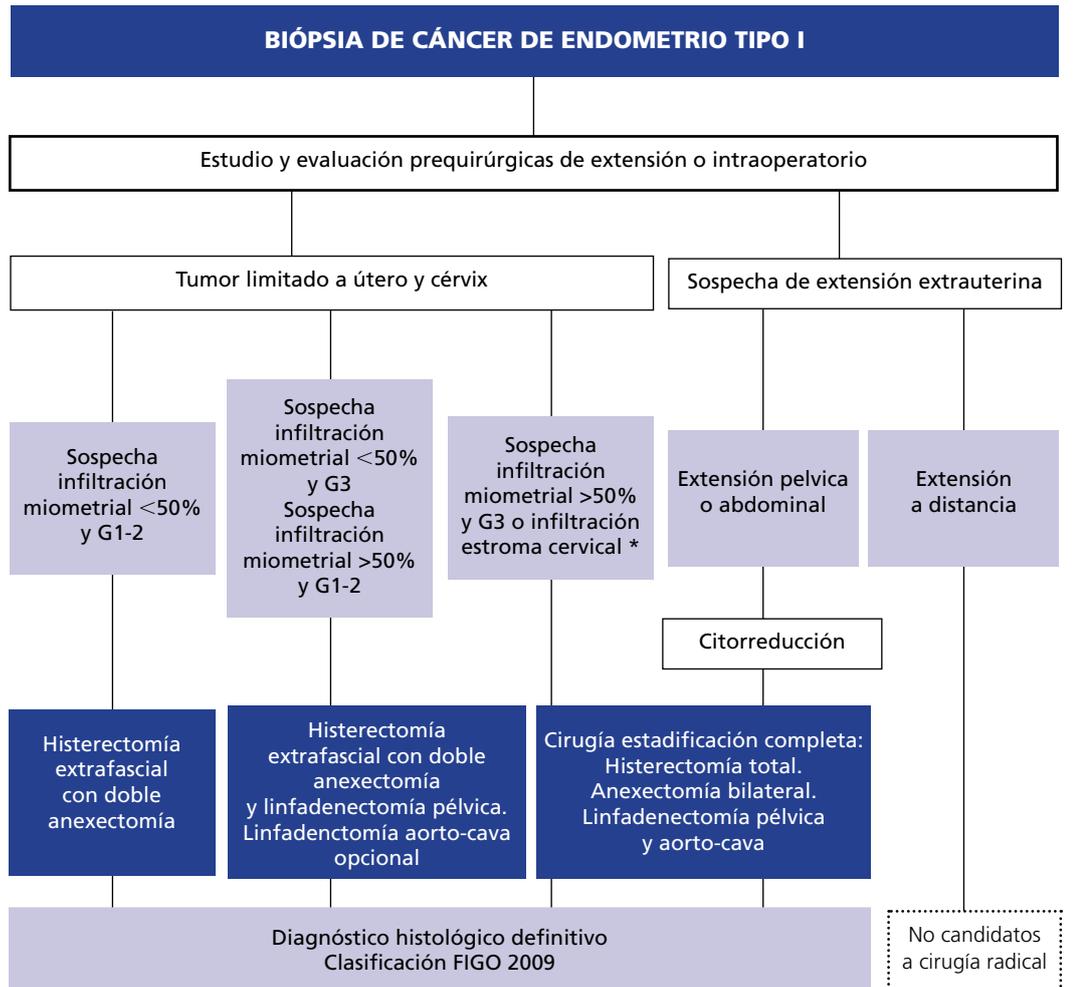
1.1.7.2. Tamaño tumoral

Estudios retrospectivos identifican el tamaño tumoral mayor de dos centímetros como un factor de riesgo independiente de afectación ganglionar en las pacientes con cáncer de endometrio en estadio I (83-85) (Evidencia Moderada - Recomendación Débil a favor).

1.1.7.3. Invasión del espacio linfovascular (LVSI)

La invasión del espacio linfovascular se ha postulado como un predictor de riesgo de afectación ganglionar, con lo que su identificación podría llevar a considerar la realización de una linfadenectomía de estadificación aún en casos de bajo y medio riesgo según los criterios de la ESMO. Se ha identificado asimismo como un factor de mal pronóstico y de alto riesgo de recidiva, lo que haría tener que considerarlo a la hora de decidir el tratamiento adyuvante (86-88) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

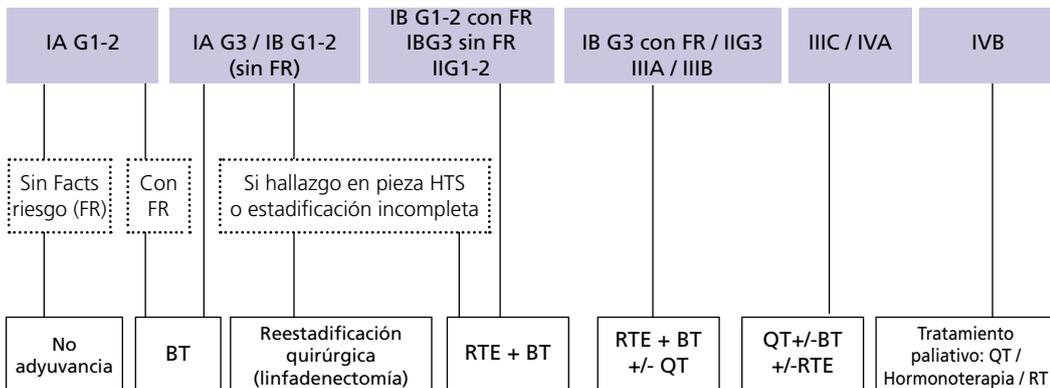
Algoritmo 2. Tratamiento quirúrgico del Cáncer de Endometrio tipo I



* Opcional histerectomía radical

Valorar histerectomía paliativa

Algoritmo 3. Tratamiento complementario del Cáncer de Endometrio tipo I según estadios FIGO



1.2 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

La radioterapia (RT) tiene efecto sobre el control local y regional de la enfermedad, estando indicada para los casos de intermedio y alto riesgo de recidiva, teniendo impacto sobre el periodo libre de enfermedad pero no sobre la supervivencia global en los estadios iniciales. Su uso en los casos de bajo riesgo se recomienda restringirla en función de factores pronósticos para conservar una herramienta terapéutica efectiva en los casos de recidiva loco-regional (89-90) (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

La indicación de radioterapia en el adenocarcinoma de endometrio viene dada atendiendo fundamentalmente a la profundidad de la invasión miometrial, el grado de diferenciación tumoral y la idoneidad de la cirugía. Además hay que considerar otros factores de riesgo menores (Tabla 13) como condicionantes del tipo de RT adyuvante postquirúrgica (77-80, 91-95) (Tabla 14, Algoritmo 3):

- Edad > 60 años
- Presencia de invasión del espacio linfovascular
- Tamaño tumoral mayor de 20 mm
- Afectación del tercio inferior del útero

Se recoge información complementaria sobre la técnica de Radioterapia en el Anexo 3.

Tabla 13. Factores adicionales de mal pronóstico

Edad >60 años
Infiltración miometrial >50% (a)
Alto grado histológico (tipo 1 G3 y tipo 2) (a)
Infiltración espacio linfovascular
Tamaño tumoral
Afectación de tercio inferior del útero
Afectación ganglionar (a)
Afectación del estroma cervical (a)
Extensión extrauterina (a)

(a) Factores incluidos en la estadificación

1.3 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Existe evidencia de moderada calidad de que la quimioterapia adyuvante tras cirugía primaria aumenta la supervivencia hasta en un 25% respecto a la radioterapia en cáncer de endometrio estadios III y IV. Hay evidencia limitada de que se asocia a más efectos adversos y existe cierta incertidumbre de si la terapia con tres fármacos ofrece beneficios similares a los regímenes de dos fármacos en el largo plazo (96-98). Se necesitan más estudios para determinar el/los regímenes más efectivos y menos tóxicos, y si añadir tratamiento radioterápico mejora los resultados. Existen estudios randomizados abiertos para estudiar estos datos (Tabla 14, Algoritmo 3).

1.3.1 Estadios iniciales

El uso de quimioterapia adyuvante puede considerarse en aquellos casos de cáncer de endometrio en estadios iniciales con factores de alto riesgo de recidiva (Tabla 11) (Evidencia Moderada - Recomendación Débil a favor).

En estudios randomizados fase III (99,100) se compararon quimioterapia vs radioterapia pélvica sin demostrar aumento significativo de la supervivencia global ni libre de enfermedad, pero sí una disminución significativa en la incidencia de metástasis a distancia y mejoría en supervivencia libre de enfermedad y global en el subgrupo de pacientes de riesgo alto-intermedio.

La combinación secuencial, de radio y quimioterapia, en pacientes en estadios iniciales con factores de alto riesgo de recidiva, parece ser superior a la administración sola de radioterapia con una disminución del 36% en el riesgo de recidiva o muerte, según estudios fase III randomizados (101) (Evidencia Moderada - Recomendación Débil a favor) aunque se necesita más estudios para determinar qué pacientes, qué regímenes y como combinarlos (secuencial o concomitante) para hacer recomendaciones en este subgrupo de pacientes. Estudios randomizados abiertos (PORTEC 3, GOG 249) esperan aclarar estas cuestiones. Así

el tratamiento secuencial de quimioterapia tras radioterapia adyuvante, puede considerarse ante estadios con alto riesgo de recidiva como:

- Estadio IB G3
- Estadio II G3
- Estadio IIIA / IIIB

1.3.2. Estadios avanzados

En estadios IIIC y IV tras cirugía citorreductora, debe efectuarse prioritariamente adyuvancia con quimioterapia (102-103) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor), en base a los resultados de un único estudio fase III randomizado (104), dónde la quimioterapia basada en cisplatino-doxorrubicina demostró un aumento de un 25% en supervivencia global respecto a la radioterapia abdominal total, pero con una alta tasa de recidivas por lo que se recomienda siga considerándose el uso de radioterapia pélvica y aorto-cava secuencial posterior (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

1.3.3. Esquemas de tratamiento

Los fármacos más activos son: Doxorrubicina, Platino y Paclitaxel.

Dos estudios randomizados demostraron que la combinación de Doxorrubicina-Cisplatino era superior a la monoterapia con doxorrubicina en términos de índice de respuestas y SLP por lo que se ha considerado el tratamiento estándar durante los últimos años (105) (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

Debe valorarse la dosis de Doxorrubicina en función existencia de cardiopatía, edad superior a 65 años y antecedentes previos de RT pélvica. La incorporación de los Taxanos y la existencia de estudios no randomizados, que han demostrado que la combinación de Paclitaxel con Carboplatino o Cisplatino consigue resultados similares, con mejor perfil de toxicidad, han hecho de éste en un régimen preferible en primera línea.

El uso de tres fármacos no parece aumentar el beneficio clínico, pero si el riesgo de toxicidad asociada (106) (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a contra).

Los esquemas recomendados son:

- 4 a 6 ciclos de Carboplatino AUC 5, más Paclitaxel 175 mg/m², cada 21 días. (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).
- Doxorrubicina a 60 mg/m² más Cisplatino a 50 mg/m², cada 21 días (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

1.4 TRATAMIENTO HORMONAL

No se recomienda el uso de progestágenos en el tratamiento adyuvante del cáncer de endometrio tipo I con estadificación quirúrgica adecuada puesto que no ha demostrado su efecto protector ante la aparición de posibles recidivas (107) (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

Los gestágenos son una opción en tratamiento primario en paciente clínicamente inoperable o que no desea someterse a tratamiento quirúrgico ni sea tributaria de tratamiento radioterápico, y en el tratamiento de la recidiva cuando el tumor es bien diferenciado y/o expresa receptores hormonales con respuestas objetivas del 25% (108,109) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

Entre otras, resultan recomendables las siguientes pautas farmacológicas:

- Acetato de megestrol 160 mg/día
- Acetato de medroxiprogesterona 200 mg/día

Alternativamente podría utilizarse:

- Tamoxifeno 20 mg/día o Inhibidores de la aromatasas como el letrozol 2,5 mg/día



Tabla 14. Tratamiento adyuvante según estadios y factores de riesgo

ESTADIO IA	G1 y G2 sin factores de riesgo: No está indicado añadir ningún tratamiento complementario	Evidencia Alta Recomendacion Fuerte a favor
	G1 y G2 con factores de riesgo y G3: Se recomienda añadir braquiterapia (BT) exclusiva	Evidencia Alta Recomendacion Fuerte a favor
ESTADIO IB	G1 y G2 sin factores de riesgo: BT exclusiva En ausencia de estudio ganglionar (linfadenectomía) se puede aplicar radioterapia externa (RTE) o bien evaluar reestadificación quirúrgica	Evidencia Alta Recomendacion Fuerte a favor
	G1 y G2 con factores de riesgo y G3: RTE pélvica y BT.	Evidencia Alta Recomendacion Fuerte a favor
	G3 con factores de riesgo: RTE y BT, y valorar tratamiento secuencial con quimioterapia (QT)	Evidencia Moderada Recomendacion Fuerte a favor
ESTADIO II	G1 y G2: RTE pélvica y BT	Evidencia Alta Recomendacion Fuerte a favor
	G3: Además valorar tratamiento secuencial con QT	Evidencia Moderada Recomendacion Fuerte a favor
ESTADIO IIIA/ III-B	RTE pélvica y BT y evaluar tratamiento secuencial con QT	Evidencia Alta Recomendacion Fuerte a favor Evidencia Moderada Recomendacion Fuerte a favor
ESTADIO IIIC	Tratamiento con quimioterapia y añadir RTE pélvica ± aorto-cava y BT	Evidencia Moderada Recomendacion Fuerte a favor
ESTADIO IV	En estadio IV-A, tras la mayor citorreducción quirúrgica posible: QT y valorar RTE ± BT En estadio IV-B, la RTE se puede plantear con carácter paliativo.	Evidencia Moderada Recomendacion Fuerte a favor

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO DE TIPO II

2.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los subtipos histológicos seroso, de células claras y los carcinosarcomas son por definición lesiones de alto grado, con riesgo de diseminación a distancia incluso en estadios iniciales. Por ello se recomienda una estadificación completa que incluirá, además de los pasos indicados en el cáncer de endometrio de tipo I, omentectomía y biopsias peritoneales en todos los estadios de la enfermedad (110,111) (Algoritmo 4, Tabla 15) (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

Todos estos procedimientos pueden ser realizados por vía laparoscópica con o sin asistencia robótica, y se recomienda el abordaje mínimo invasivo como de elección en pacientes sin sospecha de carcinomatosis. (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

Tabla 15. Estadificación quirúrgica del Cáncer de Endometrio tipo II (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

Revisión cavidad y biopsias peritoneales
Histerectomía total extrafascial
Anexectomía bilateral
Linfadenectomía pélvica
Linfadenectomía aorto-cava completa
Omentectomía

El lavado peritoneal aunque recomendado por la FIGO, no afecta la estadificación ni a la decisión de tratamiento adyuvante.

2.2. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Los tumores serosos y células claras demuestran una historia natural con alto riesgo de recidiva local y a distancia por lo que son siempre tributarios de quimioterapia adyuvante. Sólo ante un estadio IA, sin infiltración miometrial y con estadificación quirúrgica completa y negativa, podría obviarse el uso de quimioterapia adyuvante (112) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

No hay datos para prescindir de RT. Atendiendo a que el tipo de recidiva más frecuente es la extrapélvica sería aconsejable iniciar la secuencia de tratamiento con quimioterapia (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

En pacientes en estadios avanzados con carcinomatosis en los que la cirugía primaria óptima no es factible, existe la opción de tratar a la paciente con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo (Evidencia Baja - Recomendación Fuerte a favor).

Tratamiento recomendado

(Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

- Quimioterapia: 4-6 ciclos de carboplatino (AUC 5) y paclitaxel (175 mg/m²)
- Seguimiento de RT+/-BQT

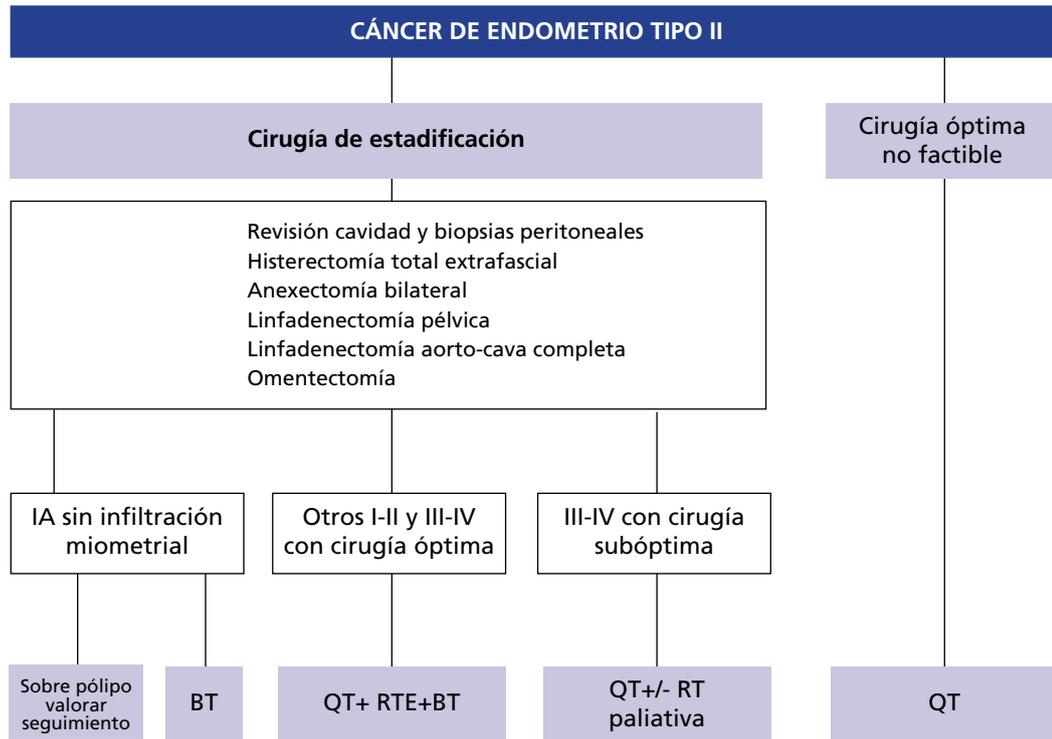
2.3. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Resulta recomendable asociar RT tras la QT en los siguientes casos específicos:

- BT exclusiva: en Estadio IA con afectación limitada al endometrio y sin enfermedad residual (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).
- RTE y BT: en el resto de estadios I y II, así como en los estadios III y IV con una cirugía óptima sin resto tumoral o mínimo (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor). La RT abdominal total frente a la QT tiene un bajo nivel de recomendación (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a contra).
- En estadios avanzados (III-IV) con una cirugía subóptima o resto importante, la RT únicamente tendrá un papel paliativo (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).
- No existe evidencia para el uso rutinario de RT abdominal total debido al predominio del patrón de recidivas a distancia (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).



Algoritmo 4. Tratamiento del Cáncer de Endometrio de tipo II (Seroso, Células Claras)



●● SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE TRATADA

No hay estudios controlados que avalen el seguimiento de las pacientes una vez completado el tratamiento, ni que estos controles mejoren su supervivencia (113,114) (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

Debe informarse a la paciente de los posibles signos de recidiva: sangrado genital, detección de una masa en región pélvica, distensión abdominal persistente, dolor local persistente en la región pélvica, cansancio, estreñimiento persistente de nueva aparición y pérdida de peso inexplicada (115). Basado en criterios estrictamente de opinión del panel de expertos se recomienda diferenciar el seguimiento en función de grupos de riesgo y subtipos histológicos (Algoritmos 5 y 6).

Se recomienda insistir a las pacientes en la adquisición de hábitos de vida saludable, con incidencia en la dieta y el ejercicio físico regular, intentando evitar el sobrepeso (116) (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

En pacientes en estadios avanzados se puede incluir el CA 125 en el seguimiento (40,41), espe-

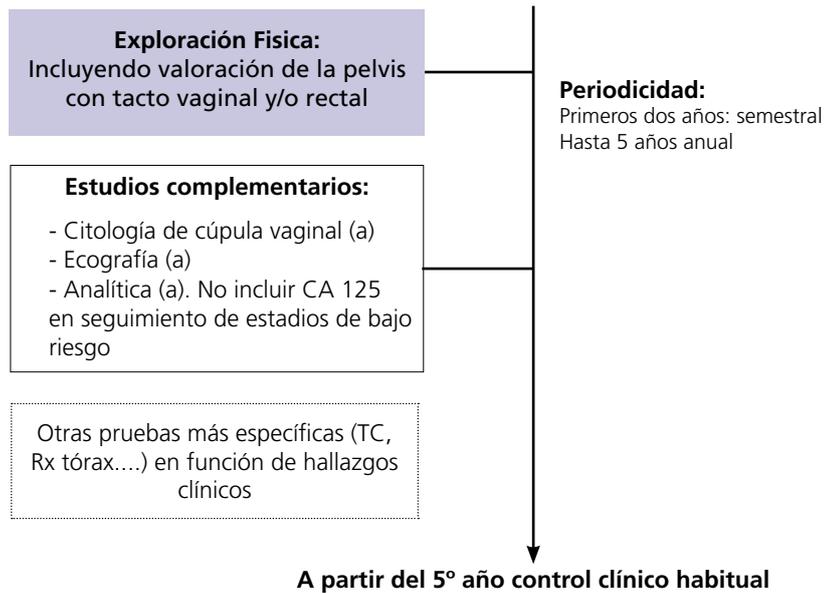
cialmente en tipo II (117) y sólo si se demostró elevado en el momento del diagnóstico, en caso contrario y en estadios iniciales de tipo I carece de utilidad demostrada. (Evidencia Baja - Recomendación Fuerte a favor).

El uso de la citología de cúpula vaginal en el seguimiento de las pacientes para el diagnóstico de recidivas no ha demostrado ninguna eficacia ni impacto en cuanto a la supervivencia global de las pacientes, al igual que la realización de ecografías seriadas o pruebas de imagen en ausencia de signos o síntomas de recidiva, por lo que no se recomienda su uso rutinario en el seguimiento de las pacientes (115) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor). El seguimiento se hará con anamnesis valorando la aparición de sintomatología de sospecha y la exploración de la paciente con especuloscopia y tacto recto-vaginal combinado (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

Cualquier lesión sospechosa en cúpula vaginal deberá ser biopsiada (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

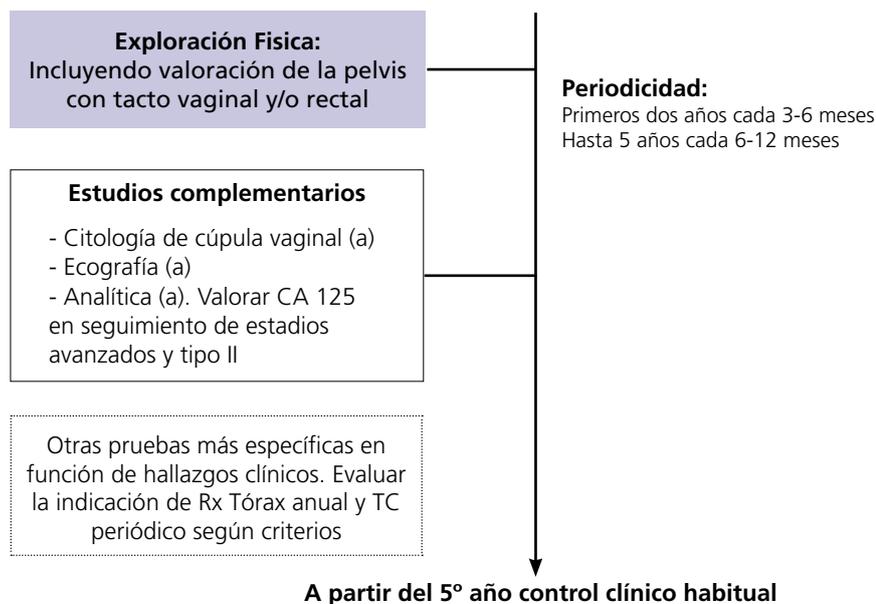


Algoritmo 5. Seguimiento del Cáncer de Endometrio tipo I de riesgo bajo



(a) Aunque se trata de pruebas que se realizan de forma rutinaria en muchos centros, no existe evidencia de su utilidad en el diagnóstico de la recidiva; por lo que, según la decisión de cada centro, puede obviarse su realización en el seguimiento clínico de las pacientes.

Algoritmo 6. Seguimiento del Cáncer de Endometrio tipo I de riesgo intermedio o alto y de tipo II



(a) Aunque se trata de pruebas que se realizan de forma rutinaria en muchos centros, no existe evidencia de su utilidad en el diagnóstico de la recidiva; por lo que, según la decisión de cada centro, puede obviarse su realización en el seguimiento clínico de las pacientes.

●● RECIDIVAS Y ENFERMEDAD AVANZADA

1. RECIDIVA EN TUMORES TIPO I (118-120)

El tratamiento de la recidiva vendrá marcado por tres factores:

- Recidiva local o a distancia
- Tratamiento radioterápico previo
- Estado físico de la paciente. Será un factor limitante a la hora de optar por distintas opciones de tratamiento

1.1. Recidiva local sin irradiación previa

La primera opción recomendada sería rescate con radioterapia, en este subgrupo de pacientes no se altera la supervivencia global (77) (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

Se puede valorar la opción de resección quirúrgica de la recidiva con tratamiento adyuvante opcional, radio y/o quimioterapia (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor). En caso de grandes recidivas locales que puedan presentar dificultad para una resección quirúrgica es valorable el uso de quimioterapia neoadyuvante y cirugía o radioterapia adyuvantes (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

1.2. Recidiva local con irradiación previa

Se recomienda tratamiento quirúrgico adecuado a la obtención de márgenes libres (121-123) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor). En caso de no obtenerlos, o no ser la paciente susceptible de cirugía, valorar la opción de reirradiación (Evidencia Débil - Recomendación Fuerte a favor).

1.3. Recidiva pélvica sin irradiación previa

Se recomienda tratamiento radioterápico (77) (Evidencia Alta - Recomendación Fuerte a favor).

En casos en que la lesión se considere resecable, cirugía primaria seguida de radioterapia.

1.4. Recidiva pélvica con irradiación previa

Se recomienda citorreducción quirúrgica en caso de valorar como resecable la lesión (121-123) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor). En casos en que no se obtenga resección completa o ésta no sea factible valorar reirradiar el área de recidiva (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

1.5 Recidiva abdominal o peritoneal

En caso de recidivas localizadas y que se valoren como resecables, puede ofertarse tratamiento quirúrgico seguido de quimioterapia (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

Si no se consideran susceptibles de cirugía, se recomienda tratamiento quimioterápico. En lesiones localizadas se puede valorar tratamiento local con radioterapia (Evidencia Moderada. Recomendación Fuerte a favor).

1.6 Metástasis a distancia

Se recomienda tratamiento sistémico con quimioterapia (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).

2. RECIDIVA EN TUMORES TIPO II

Se debe individualizar en cada caso asemejándose al protocolo terapéutico aplicado para las recidivas del cáncer epitelial de ovario (ver Oncoguía SEGO 2014: Cáncer Epitelial de Ovario) (Evidencia Moderada - Recomendación Fuerte a favor).



ANEXOS



ANEXO 1. GANGLIO CENTINELA (GC) EN CÁNCER DE ENDOMETRIO

La técnica del ganglio centinela (GC) en el tratamiento del cáncer de endometrio no ha sido validada de forma consensuada para su aplicación, aunque ya algunos centros están en fase de aplicación con resultados prometedores hasta la fecha. En la actual Oncoguía se recomienda su realización sólo dentro de estudios clínicos.

Criterios de inclusión

Pacientes con biopsia concluyente cáncer de endometrio, estadios I y II, cirugía planificada por vía laparoscópica o robótica. Se excluirían aquellas pacientes con antecedentes de irradiación pélvica y/o abdominal.

Técnica de inyección

Se han propuesto múltiples técnicas de inyección del trazador (fondo uterino, histeroscopia, TUMIR, cervical...). La inyección cervical superficial y profunda a las 3 y 9 ofrece simplicidad con buenos resultados en los estudios realizados hasta la fecha y es la que más consenso recibe en la actualidad.

Trazadores y localización

Los estudios se han realizados con distintos trazadores. Los más utilizados son:

- Técnica combinada: Tc99m con colorante azul. Requiere colaboración de medicina nuclear y sonda para detección. El marcaje con trazador se realiza el día previo a la intervención. Se recomienda la realización de un SPET-TC previo a cirugía para localizar el área donde se capta el trazador. Antes de iniciar la intervención se inyectará colorante azul a nivel cervical.
- Verde de indocianina. Requiere uso de cámara para inmunofluorescencia.

Via de abordaje

Se ha demostrado factible por vías de mínima invasión (laparoscopia con o sin asistencia robótica)

Estudio del Ganglio Centinela. Ultraestadificación

La Ultraestadificación es el objetivo último de la Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela en Carcinoma de Endometrio. Se distinguen tres niveles: ultraestadificación histológica, ultraestadificación inmunohistoquímica y ultraestadificación molecular. Permite un estudio más detallado, aumentando la probabilidad de detectar afectación ganglionar con respecto a las técnicas convencionales. La posibilidad de encontrar metástasis en el Ganglio Centinela es tres veces mayor, por lo que hasta un 15% de las pacientes podrían haber sido infraestadificadas tras el análisis convencional de los ganglios linfáticos.

Resultados

En la bibliografía se han publicado más de 1500 pacientes sometidas a este procedimiento, y las tasas de detección se sitúan entre 65-100%, bilateral en el 67%; con una sensibilidad del 67-93% y especificidad del 96%; un 5% de falsos negativos con un VPN 96-100%. El Ganglio Centinela fue el único afectado en el 91% de los casos publicados, y el 87% de estos carcinomas de endometrio asociaron invasión linfovascular.

A pesar de que no existen estudios prospectivos randomizados, algunos grupos ya están modificando el tratamiento adyuvante con Radioterapia y/o Quimioterapia, en pacientes que presentan GC positivos para micrometástasis.

La aplicabilidad de la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en cáncer de Endometrio, lograría una mejor estadificación de la paciente; ello podría modificar la planificación del abordaje quirúrgico y terapéutico adyuvante con quimioterapia y radioterapia, lo que podría tener impacto en la morbilidad, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

ANEXO 2. SINDROME DE LYNCH

El diagnóstico de Lynch requiere de la identificación de pérdida de inmunoreactividad para alguno de los genes responsables (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2) mediante inmunohistoquímica en tejido tumoral y/o la identificación de inestabilidad de microsatélites en DNA tumoral en comparación con DNA de tejido normal. Si se observa una u otra de estas dos alteraciones es conveniente realizar estudio mutacional del gen que muestra pérdida de expresión en el tejido tumoral.

Se pueden diferenciar 2 grupos de sospecha clínica que indicarían el nivel de utilidad o recomendación de efectuar dicho diagnóstico confirmativo de Lynch en función del riesgo de su confirmación final (Tabla 16).

En algunos casos el cáncer de endometrio es el primer tumor manifiesto del contexto Lynch

(tumor centinela), recomendando un control exhaustivo sobre la aparición de otros tumores especialmente previsibles como el cáncer de colon. La guía ESMO-ESGO-ESTRO de Cáncer de Endometrio (manuscrito en prensa) recomienda valorar la inmunoreactividad de los genes de reparación del DNA (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2) en todos los cánceres de endometrio de mujeres de menos de 70 años, que tengan historia familiar o personal de tumores asociados al síndrome de Lynch, con tumores simultáneos en el ovario, o cuando el tumor tenga rasgos microscópicos sospechosos (alto grado histológico, linfocitos intratumorales, localización en el segmento inferior). El cribado de cáncer de endometrio en las pacientes diagnosticadas de un Síndrome de Lynch se hará según los criterios previamente indicados (Cribado y Grupos de Riesgo)

Tabla 16. Criterios de sospecha para el diagnóstico genético de Lynch o HNPCC

Grupo 1. Riesgo del 5-10% de Lynch. Resulta útil la evaluación del riesgo genético específico	Grupo 2. Riesgo del 20-25% de Lynch. Resulta recomendable la evaluación del riesgo genético específico
Cáncer de endometrio o colon, diagnosticadas antes de los 50 años.	Cáncer de endometrio o colon, que cumplen los criterios de Amsterdam revisados: <ul style="list-style-type: none"> • Al menos tres familiares con cánceres asociados al síndrome de Lynch (colo-rectal, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal) in un mismo linaje. • Un individuo afectado debe ser familiar de primer orden de los otros dos. • Al menos dos generaciones sucesivas han de estar afectadas. • Al menos un cáncer asociado al síndrome de Lynch ha de ser diagnosticado antes de los 50 años.
Cáncer de endometrio u ovario con un cáncer de colon (u otro cáncer asociado al síndrome de Lynch) sincrónico o metacrónico, a cualquier edad.	Cánceres sincrónicos o metacrónicos de endometrio y colo-rectal, con el primer cáncer habiendo sido diagnosticado antes de los 50 años.
Cáncer colo-rectal o endometrial diagnosticado a cualquier edad, con dos o más familiares de primer o segundo orden con tumores asociados al síndrome de Lynch a cualquier edad.	Cánceres sincrónicos o metacrónicos de ovario y colo-rectal, con el primer cáncer habiendo sido diagnosticado antes de los 50 años.
Un familiar de primer o segundo orden que cumple los criterios anteriores.	Un cáncer colorectal o endometrial con evidencia de una alteración en la reparación del DNA (inestabilidad de microsatélites o pérdida de expresión de MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2).
	Un familiar de primer o segundo orden con una mutación conocida en un gen de reparación del DNA.

ANEXO 3. TÉCNICA DE RADIOTERAPIA

1. RADIOTERAPIA EXTERNA

Volúmenes de tratamiento:

CTV (Volumen Blanco Clínico). Incluye el lecho uterino o el útero-cérvix (si RT exclusiva), área parametrial, 2/3 superiores de la vagina (o toda la vagina completa en estadio IIIb) así como las regiones linfáticas regionales pélvicas (ilíacos comunes bajos, ilíacos externos e internos, los obturadores y los presacros hasta S2-S3, sobre todo si existe afectación cervical o parametrial). En los casos en que esté indicado, se incluirán además los ilíacos comunes completos y los paraaórticos. Para la delimitación de los volúmenes se recomienda utilizar las guías de contorno de la RTOG PTV (Volumen Blanco de Planificación). Corresponde al CTV con un margen de seguridad que debe tener en cuenta los errores de posicionamiento y los movimientos fisiológicos del paciente. Cada servicio debe decidir los márgenes en función de su experiencia (sistemas de inmovilización, de verificación del posicionamiento,...), y técnica utilizada (RT conformada, RT guiada por imagen).

Órganos de riesgo (OR)

Intestino delgado, recto, vejiga y en el caso de tratamiento de paraaórticos, riñones.

Técnica

Se recomienda utilizar la IMRT (radioterapia de intensidad modulada), ya que la dosis en los OR (intestino delgado, recto y médula ósea) puede reducirse, lo que se traduce en una reducción de la toxicidad (Evidencia IC Consenso). En el estudio aleatorizado fase III de la RTOG, la IMRT redujo la toxicidad intestinal de forma significativa. El tratamiento se llevará a cabo en aceleradores lineales con haces de megavoltage de fotones (6-18 Mv).

Dosis

En la enfermedad microscópica, la dosis será de 45-50.4 Gy. Si existe afectación de parametrios, se administrará una sobreimpresión hasta completar 55-60 Gy. En el caso de afectación linfá-

tica, para la enfermedad microscópica en pelvis 50-55 Gy y en para-aórticos 45-50 Gy; y para la enfermedad macroscópica pélvica 60-66 Gy y la paraaórtica 55-60 Gy, teniendo en cuenta siempre las dosis limitantes en los distintos OR. El fraccionamiento recomendado en todos los casos es de 1.8-2 Gy / sesión, 5 sesiones / semana. En el caso de afectación ganglionar se pueden utilizar técnicas de "boost" integrado para la sobreimpresión ganglionar con IMRT/IGRT.

En la RT abdominal total, la dosis al abdomen será de 30 Gy con protección renal a los 15 Gy y hepática a los 20 Gy con un fraccionamiento de 1.5 Gy / sesión. En la pelvis el fraccionamiento será de 1,8 Gy / sesión hasta completar una dosis de 45 – 50 Gy.

En las pacientes inoperables se recomienda una dosis de 45-50 Gy con RT externa sobre el volumen pélvico, seguida de BT endouterina hasta completar 70-80 Gy.

2. BRAQUITERAPIA

La BT se puede llevar a cabo tanto con baja tasa de dosis (LDR) como con alta tasa de dosis (HDR).

Aplicadores

Para las pacientes no operadas se requieren aplicadores que cuenten con sonda intrauterina y colpostatos (Fletcher-Suit, Tándem más anillo, Delouch, etc). En las pacientes operadas se recomiendan los cilindros vaginales. Si existe infiltración vaginal y es necesario tratar un volumen más allá de la pared vaginal se recomienda usar aplicadores que combinen cilindros vaginales con agujas para BT intersticial tipo MUPIT.

Colocado. En el planificador se delimita el CTV y los OR (vejiga, recto y sigma). La dosis a los OR se especifica a un volumen parcial, generalmente a 2 cc.

Secuencia del tratamiento

Braquiterápico

Si se utiliza LDR, generalmente se realiza una o dos aplicaciones una vez finalizada la RTE. En



HDR, el tratamiento se fracciona en al menos dos fracciones, siendo lo más habitual hacerlo en cuatro. El esquema de tratamiento más extendido es de forma intercalada con la RTE (una aplicación semanal), aunque puede realizarse al finalizar la RTE o incluso antes de comenzarla.

Dosis

Con LDR y si se trata de BT exclusiva la dosis es aproximadamente 50 Gy. Cuando se combina con RTE la dosis final tiene que quedar entre 70 - 80 Gy.

En cuanto a HDR no hay consenso de la dosis por fracción a emplear, oscilando según instituciones entre 4 y 7 Gy, administrados en 2 a 5 fracciones. Las pacientes que reciben BT y RTE la dosis total de BT HDR ha de ser equivalente a 20-30 Gy, de modo que sumada a la aplicada con RTE sea en total equivalente a 70 - 80 Gy. En el caso de BT exclusiva la dosis equivalente ha de ser de 50 Gy, en un número de fracciones que dependerá de la dosis por fracción.

La dosis máxima sobre vejiga a 2 cc se recomienda que no exceda de 85 Gy. Sobre recto se recomienda que no exceda de 75 Gy a 2 cc.

Dosimetría

Puede hacerse en 2D mediante placas ortogonales o, tal y como se recomienda en la actualidad, en 3D mediante TC o RM, o fusión de ambas. El CTV debe incluir todo el útero y entre el tercio proximal y la mitad de la longitud vaginal.

Para la dosimetría 2D el método más utilizado es el de Manchester especificando la dosis en los puntos A y B, y manteniendo la restricción de dosis tanto para el recto como para la vejiga en un 70% y un 80% de la dosis total respectivamente.

En pacientes operadas y usando un cilindro vaginal la dosis se especifica a 0,5 cm. de la superficie del aplicador manteniendo la misma restricción para los OR.

Si la dosimetría se realiza en 3D es necesario la obtención previa de TC o RM con el aplicador.

ANEXO 4. TRATAMIENTO DE LA PACIENTE JOVEN. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD. TRATAMIENTO ESTROGENICO SUSTITUTIVO

Introducción

El diagnóstico de un cáncer de endometrio en edad reproductiva es un problema cada vez mas frecuente ante el retraso en la edad de la primera gestación en el mundo occidental. Un 5-6% de pacientes con cáncer de endometrio se diagnosticarán entre los 35-44 años y hasta un 1.6% entre los 20-34 años. Ofertar a este grupo de pacientes la opción de un tratamiento conservador que permita completar su deseo genésico es un reto para el especialista en Ginecología Oncológica.

La falta de estudios con evidencia de primer nivel, el escaso número de casos publicados y la variedad de tratamientos y resultados suponen un problema a la hora de ofertar esta opción a las pacientes. El objetivo de este anexo es resumir los datos disponibles en la Bibliografía para facilitar la toma de decisiones.

La paciente joven tiende a ser diagnosticada en estadios iniciales y de tumores de bajo grado, con buen pronóstico. La supervivencia a cinco años de estas pacientes alcanza el 99% con tratamiento quirúrgico. Se sabe que la edad avanzada es un factor de mal pronóstico para la enfermedad. En este grupo de pacientes debe tenerse en cuenta que se pueda tratar de un Síndrome de Lynch, cuya respuesta a tratamiento hormonal puede ser menor al tratarse de una enfermedad no secundaria a hiperestrogenismo crónico.

Criterios de selección

Sólo se ofertará la opción de tratamiento conservador a pacientes que muestren un fuerte deseo genésico, que acepten los riesgos de la preservación uterina y que estén dispuestas a un cumplir unas pautas de seguimiento intensivo. Las pacientes deben saber que una vez completado su deseo genésico, o bien si éste fracasa, o ante la recidiva de la enfermedad, que la realización de una histerectomía (con o sin anexectomía, ver apartado de Preservación ovárica) está recomendada.

Sólo se recomienda ofertar tratamiento conserva-

dor en casos de adenocarcinoma endometrioide grado 1 sin sospecha, en los estudio de imagen y pruebas realizadas, de infiltración miometrial. Aunque en la actualidad el estadio IA incluye los casos con infiltración hasta el 50% del miometrio, no existe evidencia que sea seguro el tratamiento conservador en estos casos, que deberán ser discutidos con la paciente de forma individualizada. Hay estudios con baja evidencia, que obtienen buenos resultados en pacientes con adenocarcinoma endometrioide G2-3 en estadio I.

Riesgo de afectación ovárica

En series publicadas, la presencia de un cáncer de ovario sincrónico en este subgrupo de pacientes, se ha descrito en hasta un 19-25% de casos; por lo que el estudio cuidadoso de los ovarios con pruebas de imagen es obligado, así como informar a la paciente de este riesgo y sus consecuencias. Estos datos no se han confirmado en estudios multicéntricos, que lo encuentran sólo en un 4.5% de las pacientes.

La realización de una laparoscopia diagnóstica para valoración de anejos no se recomienda en ausencia de hallazgos en pruebas de imagen.

Estudios previos recomendados

Para la valoración de patología anexial y valoración de riesgo de infiltración miometrial se ha propuesto el uso de la ecografía transvaginal o la RM con contraste. Presentan resultados similares con la ventaja para esta última de permitir el estudio de los territorios ganglionares y descartar enfermedad a distancia. Se recomienda la RM con contraste en estas pacientes.

Se recomienda la realización de un legrado fraccionado de toda la cavidad previo a iniciar el tratamiento, lo que permite un mejor estudio histopatológico del tumor y la disminución de la mayor parte del volumen tumoral.

La histeroscopia se ha propuesto tras legrado para valoración y resección del lecho tumoral para descartar invasión miometrial a este nivel. No hay consenso respecto a su indicación.

Opciones terapéuticas

Se recomienda el uso de progestágenos orales de forma continuada. Los más utilizados han sido el acetato de megestrol (AM) y el acetato de medroxiprogesterona (AMP), con respuesta completa similar, aunque algunos estudios sugieren que las recidivas son menores en las usuarias de AMP.

El uso de dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (20mcg/día) o progesterona (65 mcg/día) se ha estudiado en series cortas de pacientes con buena respuesta. Su utilización disminuye los efectos secundarios de los progestágenos orales: tromboembolismo, ganancia de peso, cambios en el estado de ánimo y la libido, cefaleas, sensibilidad mamaria, alteraciones del sueño y calambres en piernas.

Su asociación a progestágenos orales o análogos del GnRH también ha sido estudiada con buenos resultados. Estas opciones se consideran actualmente en estudio.

La dosis óptima del AM y el AMP no está definida. Se han propuesto dosis de entre 60-1800 mg/día de AMP y 10-400 mg/día de AM. Existen dudas si las dosis mayores de 250 mg/día aportan beneficio respecto a las dosis menores.

Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 250 mg/día de AMP y si no presenta respuesta en la revisión trimestral aumentar la dosis progresivamente para minimizar los efectos secundarios. Debe evaluarse durante el tratamiento hormonal el uso de profilaxis tromboembólica.

Seguimiento. Periodo y técnicas recomendadas

Se recomienda seguimiento trimestral de las pacientes con biopsia con cánula de Cornier o legrado y ecografía para valoración de endometrio y anejos.

La histeroscopia es una opción de seguimiento aceptable para ver respuesta endometrial y toma de biopsias.

Si a los nueve meses de tratamiento persiste enfermedad se recomienda finalizar el tratamiento médico y ofertar tratamiento quirúrgico. En casos seleccionado se puede prolongar el tratamiento hasta doce meses.

En pacientes respondedoras que no vayan a buscar gestación de forma inmediata se recomienda

colocación de DIU liberador de levonorgestrel o progestágenos orales continuos a bajas dosis.

En pacientes con respuesta completa a la espera de gestación se recomienda seguimiento intensivo de la paciente con la pauta propuesta. La progresión de la enfermedad incluso en pacientes que no responden a tratamiento es infrecuente y la recidiva de la enfermedad suele ser en forma de lesiones de bajo grado limitadas a endometrio.

Respuesta a tratamiento

La respuesta completa a tratamiento alcanza alrededor del 75% de los casos en las series publicadas.

La tasa de recidivas en pacientes con respuesta completa, aún con tratamiento de mantenimiento, alcanza el 40-45% de los casos. Se han publicado series con buena respuesta en pacientes que recidivan tras respuesta completa al primer tratamiento con gestágenos, se deberá discutir esta opción de forma individualizada con la paciente.

Opciones de reproducción. Riesgos de técnicas de reproducción asistida

La tasa de embarazos obtenidos en las distintas series es variable, pues no todas las pacientes tratadas finalmente optan por buscar embarazo. En las que lo intentan, la tasa de embarazos alcanza hasta el 75% con alrededor de un 65% de recién nacidos vivos.

El uso de técnicas de reproducción asistida no parece empeorar el pronóstico ni aumenta el riesgo de recidiva ni afectación ovárica. Asimismo, al tratarse de pacientes muchas veces con esterilidad previa, mejora los resultados reproductivos.

Cuando completar tratamiento

Se recomienda realizar tratamiento quirúrgico:

- Una vez completado el deseo genésico de la paciente o cuando ésta haya decidido no tener hijos.
- En caso de persistencia de la enfermedad tras 9-12 meses de tratamiento.
- En caso de recidiva durante el seguimiento.

Preservación ovárica

La realización de anexectomía bilateral no ha evidenciado que tenga impacto en el tratamiento de



estas pacientes con lo que su preservación debe ser discutida por el especialista con la paciente.

Deberá considerarse que la presencia de lesiones sincrónicas de ovario pueden darse en hasta un 19% de casos. En caso de optar por la preservación ovárica se recomienda se realice una salpingoectomía bilateral.

Terapia estrogénica sustitutiva

En pacientes que opten por la anexectomía bilateral, el uso de terapia estrogénica sustitutiva

(TES) es una opción razonable, no habiendo evidencia de un aumento en el número de recidivas o en la mortalidad por cáncer de endometrio si se cumplen los siguientes criterios:

- Bajo riesgo, Estadio I-II.
- No debe empezarse antes de 12 meses de finalizar el tratamiento con paciente libre de enfermedad.
- La paciente debe estar informada de los riesgos asociados (aumento cancer de mama y enfermedades cardiovasculares).

BIBLIOGRAFÍA Anexo 1 GANGLIO CENTINELA (GC). EN CÁNCER DE ENDOMETRIO

Abdullah NA, Huang KG, Casanova J, et al. Sentinel node in endometrial cancer: A systematic review on laparoscopic detection. *Gynecol Minimal Inv Therapy* 2013; 2:75-78.

Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: A modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:288-97.

Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, 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.

Ginamarile F, Bozkurt F, Cibula D, et al. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Imaging* 2014.

Handgraaf HJM, Verbeek FPR, Tummers QRJG, et al. Real-time near-infrared fluorescence guided surgery in gynecologic oncology: A review of current state of the art. *Gynecol Oncol* 2014.

Kang S, Yoo HJ, Wang JH, et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: Metaanalysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 2011;123:522-7.

Kim HC, Khoury-Collado F, Barber E, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: A valuable tool for assessing nodal metastasis on low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol* 2013; 131:714-9.

Lewell E, Huang JJ, Abu-Rustum NR, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol* 2014;133:274-7.

Niikura H, Kaikho-Sakuma M, Tokunaga H, et al. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:299-303.

Raimond E, Ballester M, Hudry d, et al. Impact of sentinel node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: Results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2014; 133:506-11

BIBLIOGRAFÍA Anexo 4 TRATAMIENTO DE LA PACIENTE JOVEN. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD. TRATAMIENTO ESTROGENICO SUSTITUTIVO

Baker J, Obermair A, GebSKI V, et al. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atipia or early endometrial adenocarcinoma: A meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 263-70.

Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial

Chapman JA, Disaia PJ, Osann K, et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 197: 1195-1200.

Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Perason D. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 326-330.

Gunderson CC, Nickles Fader A, Carson KA, et al. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 477-82.

Kalogera E, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives. *Int J Women Health* 2014;6:691-701.

Koskas M, Uzan J, Luton D, et al. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014; 101:785-94.

Lee RB, Burke TW, Parck RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 189-191.

Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:651-7

Park JY, Nam JH. Progestins in the fertility-sparing treatment and retreatment of patients with primary and recurrent endometrial cancer. *The Oncologist*. 2015; 20:1-9.

Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, 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

Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 229-33.

Wright JD, Buck AM, Shah, M. et al. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1214-9

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GUIAS CLINICAS REVISADAS PARA ESTA EDICIÓN

I. www.nccn.org NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Uterine Neoplasms. Versión 2.2015

II. **Querleu D, Planchamp F, Narducci F, et al.** Clinical Practice Guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France. Recommendations of the Institut National du Cancer and the Société Française d'Oncologie Gynécologique. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:945-50.

III: **Colombo N, Preti E, Landoni F, et al** on behalf of the ESMO Guidelines working group. Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi33.vi38.

IV. **SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group; Burke WM, Orr J, Leitao M, et al** for the Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 385-92.

V. **SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group; Burke WM, Orr J, Leitao M, et al** for the Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part II. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 393-402.

VI. **Endometrial Cancer**, Practice Bulletin No.149. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1006-26

INTRODUCCIÓN

1. **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F.** GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.

2. <http://globocan.iarc.fr>

3. **Siegel R, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5-29.

4. www.cancer.gov

FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES

5. **Coulam CB, Anneger JF, Kranz JS.** Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 403-7

6. **Cohen I.** Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 56

7. **Rebnehan AG, Tyson M, Egger M, et al.** Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569

8. **Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al.** Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 575

9. **Furberg AS, Thune I.** Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *In J cancer* 2003; 104: 669

10. **Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, et al.** Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 139

11. **Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, et al.** Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: Evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 277-284.

TIPOS HISTOPATOLÓGICOS

12. **Bokhman JV.** Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15(1):10-7

13. The Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature* 2013; 497(7447): 67-73

14. **Murali R, Soslow RS, Weigert A.** Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014; 15: e268-78

15. International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Int J Gynecol Pathol* 2013, 32:45-65

CRIBADO

16. **Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks 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

17. **Breijer MC, Peeters JAH, Opmeer BC, et al.** Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 621-9

18. **Fung MF, Reid A, Faught W, et al.** Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 91:154-9

19. Tamoxifen and uterine cancer. Committee Opinion No 601. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1394-7

20. **Auranen A1, Joutsiniemi T.** A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 May;90(5):437-44.

DIAGNÓSTICO

21. **Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, et al.** Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial cancer sampling in patient with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 119

22. **Karlsson B, Grandberg S, Wikland M, et al.** Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. A Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488

23. **Timmermans A, et al.** Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116: 160-7

24. **Dijkhuizen FP et al.** The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000; 89: 1765-72

25. **Stelloo E, Nout RA, Naves LCLM, 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 26.

26. **Helpman L, Kupets R, Covens A, et al.** Assessment of endometrial sampling as predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *BJC* 2014; 110:609-15

27. **Lee DO, Jung MH, Kim HY, et al.** Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2011

28. **Ronghe R, Gaudoin M.** Women with recurrent postmenopausal bleeding should be reinvestigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int* 2010; 16:9-11

29. Smith P, O'Connor S, Gupta J, et al. Recurrent postmenopausal bleeding: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 799-803

30. Cristina Perez-Sanchez, Eva Colas, Silvia Cabrera, Orlando Falcon, Angel Sanchez-del-Rio, Enrique Garcia, Luis Fernandez-de-Castillo, Juan Carlos Muruzabal, Elena Alvarez, Gabriel Fiol, Carmen Gonzalez, Rafael Torrejon, Eloy Moral, Miriam Campos, Manuel Repolles, Ramon Carreras, Jesus Jimenez-Lopez, Jordi Xercavins, Elena Aibar, Alvaro Perdones-Montero, Eric Lalanne, Marta Palicio, Tamara Maes, Elisabet Rosell-Vives, Carlos Nieto, Alicia Ortega, Nuria Pedrola, Marta Llaurodo, Marina Rigau, Andreas Doll, Miguel Abal, Jordi Ponce*, Antonio Gil-Moreno*, Jaume Reventos* (*senior equal authors). Molecular diagnosis of endometrial cancer from uterine aspirates. *Int. J. Cancer* 2013; 133: 2383-2391.

ESTADIFICACION

31. Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103-104.

32. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987; 60(8Suppl): 2035-41

ESTUDIO PREOPERATORIO Y DE EXTENSIÓN

33. Park JY, Kim EN, Kim DY, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/ computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 486

34. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer- A multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 2013; 128:300-8

35. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 560-6.

36. Luomaranta A, Leminen A and Loukavaara M. Magnetic Resonance Imaging in the assessment of high risk features of endometrial carcinoma. A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2014;

37. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 109.

38. Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 110-1.

39. Dabgh Kakhki VR, Shahriari S, Treglia G, et al. Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients. Systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1536-43.

40. Kim HS, Park CY, Lee JM, et al. Evaluation of serum CA-125 levels for preoperative counseling in endometrial cancer: a multi-center study. *Gynecol Oncol* 2010;118:283-8.

41. Gupta D, Gunter MJ, Yang K, et al. Performance of serum CA125 as a prognostic biomarker in patients with uterine papillary serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:529-34

TRATAMIENTO TIPO I

Histerectomía

42. Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, et al. Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIAE randomized study. *Ann Surg Oncol* 2009

43. Cornelison TL, Trimble EL, Kosary CL, et al. SEER data, corpus uteri cancer: treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988-1994. *Gynecol Oncol* 1999; 74(3): 350-355.

44. Watanabe Y, Satoy T, Nakai H, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1027-34.

45. Takano M, Ochi H, Takei Y, et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer* 2013;109: 1760-5.

Linfadenectomía

46. Katosoulakis E, Mattes MD, Rineer JM, et al. Contemporary analysis of pelvic and para-aortic metastasis in endometrial cancer using SEER registry. *Int J Gynecol Obstet* 2014.

47. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA et al. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: Current evidence. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40(2):301-11.

48. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 1-18.

49. Kitchener H, Swart AMC, Quian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. *Lancet* 2009, 373: 125-36.

50. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707-16.

51. May K, Bryant A, Dickinson HO, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007585.

52. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 1165-72.

53. Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, et al. The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients. *Br J Cancer* 2007; 97: 605-11.

54. Chan JK, Wu H, Cheung HK, et al. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 282

55. Kilgore LC, Patridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56(1): 29-33

56. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006; 107: 1823

57. Havrilesky LJ, Cargun JM, Calingaert B, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage III C endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 689

58. Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, et al. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multi-positive pelvic lymph node stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 253-1.2.

59. Kumar S, Medeiros F, Dowdy S, et al. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;127:525-31.

60. Frumovitz M, Slomovitz BM, Singh DK, et al. Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. *J Am Coll Surg* 2004;199: 388-93.

61. Savelli L, Testa AC, Mabrouk M, et al. A prospective blinded comparison of the accuracy of transvaginal sonography and frozen section in the assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124: 549-52.

62. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, 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

Laparoscopia

63. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD006655.

64. Smith SM, Hoffman MS. The role of vaginal hysterectomy in the treatment of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:202.e1-e6

65. Chan JK, Lin YGm, Monk BJ, et al. Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. *Obstet Gynecol* 2001; 97:707-11

66. Susini T, Massi G, Annuni G, et al. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol* 2005; 96:362-7

67. Beretta R, Merisio C, Melpignano M, et al. Vaginal versus abdominal hysterectomy in endometrial cancer: a retrospective study in a selective population. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:797-802

68. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of endometrial cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP 2. *JCO* 2009; 22: 3248

69. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 study. *JCO* 2012; 30:695-700.

70. Holub Z, Jabor A, bartos P, et al. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: longterm results of a multicentric study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 305

71. Gil-Moreno A, Diaz-Feijoo B, Morchon S, Xercavins J. Analysis of survival after laparoscopic assisted vaginal hysterectomy compared with the conventional abdominal approach for early-stage endometrial carcinoma: a review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2006, 13: 26

72. Shi G, Lu D, Liu Z, Liu D, Zhou X. Robotic assisted surgery for gynaecological cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD008640.

Estadios avanzados. Citorreducción

73. Chi DS, Welshinger M, Veenkatraman ES, et al. The role of surgical cytoreduction in stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 67:56-60

74. Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, et al. Stage IVB endometrial carcinoma: The role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000;78:85-91

75. Lambrou NC, Gomez-Marino, Mirhashemi R, et al. Optimal cytoreduction in patients with stage III and stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 2004; 93:653-8

76. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, et al. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011; 122:608-11

Factores de mal pronóstico

Edad

77. Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC study group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000; 355: 1404-11.

78. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert MLM, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011; 81:e631-e638

80. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VI, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in an intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 744-51.

81. Ahmed A, Zamba G, De Geest K, Lynch FC. The impact of surgery on survival of elderly women with endometrial cancer in the SEER program from 1992-2002. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 35-40

82. Benedetti-Panizzi PL, Basile S, Salerno MG, et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 363e1-10.

Tamaño Tumoral

83. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, et al. Tumor size, depth of invasion and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014;133:216-20.

84. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 11-18.

85. Kumar S, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, et al. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 441-5.

Invasión Espacio Linfovascular

86. Ballester M, Canlorbe G, Cortez A, et al. Histological and immunohistochemical profiles predict lymph node status in women with low-intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 457-62.

87. Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, et al. A clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer? Impact of lymphovascular space invasion. *Br J Cancer* 2014; 110:2640-6.

88. Aristizabal O, Graesslin O, Barranger E, et al. A suggested modification to FIGO stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 192-6

TRATAMIENTO RADIOTERAPICO

89. Chattopadhyay S, Bryant A, Al Moundhri M, Galaal K. Surgery plus adjuvant radiotherapy versus surgery alone for stage II endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD010353.

90. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD003916.

91. Nout RS, SmitWTHBM, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375:816-23.

92. The ASTEC/EN.5 writing committee on behalf of the ASTEC/EN.5 study group. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137-46.

93. Harkenrider MM, Block AM, Siddiqui ZA, et al. The role of vaginal cuff brachytherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:365-72.

94. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2014; 4(3): 137-44

95. Small W, Mell LK, Anderson P, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:428-34

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO

96. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD010681.
97. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8. Art. No.: CD003915.
98. Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD003175.
99. Maggi R, Lissoni A, Spina F, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006;95(3):266–71.
100. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108(1):226–33.
101. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer- results from two randomized studies. *Eur J Cancer* 2010;46(13):2422–31.
102. Dowdy SC, Mariani A, Bakkum-Gamez JN. Efficacy of contemporary chemotherapy in stage IIIc endometrial cancer: A histologic dichotomy. *Gynecol Oncol* 2014;132:578–84.
103. Tewari KS, Filiaci VL, Spirtos NM, et al. Association of number of positive nodes and cervical stroma invasion with outcome of advanced endometrial cancer treated with chemotherapy or whole abdominal irradiation: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;125(1):87–93.
104. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole- abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal Clin Oncol* 2006;24(1):36–44.
105. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004 ;22(19):3902-8.
106. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study 2004. *J Clin Oncol*; 22:2159-66

Tratamiento Hormonal

107. Vergote I, Kjorstad K, Abeler V, et al. A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer. *Cancer* 1989; 64 (5): 1011-6
108. Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, et al. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 796-807
109. Rendina GM, Donadio C, Fabri M, et al. Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 17: 285-91

Tipo II

110. Chan JK, Loizzi V, Youssef M, et al. Significance of comprehensive surgical staging in non-invasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2003; 90:181
111. Boruta DM, Gehrig PA, Fader AN, et al. Management of women with uterine papillary serous cancer. A Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009; 115:142-53
112. Chang-Halpeny C, Natarajan S and Hwang-Grazinao J. Early stage papillary serous or clear cell carcinoma confined to or involving an endometrial polyp: outcomes with and without adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2013;131:598-603.

SEGUIMIENTO

113. Sartori E, Passinti B, Chiudinelli F, et al. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 115.
114. Humn J, Tenney ME, Tergas AI, et al. Patterns and utility of routine surveillance in high grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015 (en prensa)
115. Salani R, Backes F, Fung Kee Fung M, et al. Post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6): 466-78
116. Von Grueningen VE, Waggoner SE, Frasure HE, et al. Survivors of uterine cancer empowered by exercise and healthy diet (SUCCEED): a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol* 2012;125:699-704
117. Zakhour M, Li AJ, Walsh CS, et al. Post treatment surveillance of type II endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2013;131:609-12.

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA

118. Van Wijk FH, Van der Burg MEL, Burger CW, et al. Management of recurrent endometrioid endometrial cancer. An overview. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 314-320.
119. Milgrom SA, Kollmeier MA, Abu-Rustum NR, et al. Quantifying the risk of recurrence and death in stage III (FIGO 2009) endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134: 297-301.
120. Elshaikh MA, Al-Wahab Z, Mahdi H, et al. Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid carcinoma: A multi.institution study. *Gynecol Oncol* 2015; 136:235-9.
121. Campagnutta E. Surgical treatment of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 2004; 100:89-96
122. Dowdy SC, et al. Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: technique and analysis of outcomes. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 280-6
123. Bristow RE, et al. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103:281-7