

Trabajo Final de Grado – Grado en Medicina

PROTOCOLO ASISTENCIAL PARA EL MANEJO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO

Facultad de ciencias de la Salud – Universidad Jaume I



Autora: Irene Cerdán Llach
Tutora: Dra. Anna Serra Rubert

Castellón, 2021

Autora:

Irene Cerdán Llach. Estudiante de 6º curso de Medicina en la Universidad Jaume I

Directora:

Anna Serra Rubert. Médica Adjunta Especialista en Ginecología y Obstetricia del Hospital General Universitario de Castellón (Castellón de La Plana).

HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG)- MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: PROTOCOLO ASISTENCIAL PARA EL MANEJO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO

ALUMNO/A: IRENE CERDÁN LLACH

DNI: 20906230N

PROFESOR/A TUTOR/A: DRA. ANNA SERRA RUBERT



Fdo (Tutor/a): Anna Serra Rubert

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados, fuertemente asociada a la obesidad y edad avanzada. Se diagnostica principalmente en mujeres mayores de 60 años, siendo el síntoma de presentación un sangrado uterino anormal, ante el cual siempre habrá que descartar la presencia de esta neoplasia. **OBJETIVOS.** Realización de un protocolo asistencial que recoja la estadificación y las diferentes indicaciones terapéuticas del carcinoma de endometrio para su uso en la práctica clínica diaria del área de salud de Castellón. **PROCESO DE ELABORACIÓN.** Durante 2020-2021 se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la mejor evidencia disponible en las distintas fuentes de información y bases de datos, principalmente en PubMed, Cochrane, Sociedades (SEGO, NCCN, FIGO, ESMO-ESGO-ESTRO). Se elaboraron tablas resumen comparativas, seleccionándose las indicaciones de mayor evidencia y se redactó el siguiente protocolo. **CONCLUSIÓN.** Ante el diagnóstico histopatológico de un carcinoma de endometrio, se realiza un estudio de extensión tumoral y una aproximación por imagen del estadiaje. Estos datos nos permiten clasificar a las pacientes en diferentes grupos de riesgo, que determinarán el abordaje terapéutico y necesidad de tratamiento adyuvante, siendo el tratamiento quirúrgico de elección: histerectomía total con salpingooforectomía bilateral.

Palabras Clave: sangrado anormal uterino, carcinoma de endometrio, histerectomía, linfadenectomía, braquiterapia.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Endometrial cancer is the most frequent gynecological neoplasm in developed countries, strongly associated with obesity and advanced age. It is mainly diagnosed in women over 60 years, and the initial symptom is abnormal uterine bleeding, which must always be studied in order to rule out the presence of this neoplasm. **OBJECTIVES.** Creation of a healthcare protocol that includes the staging and the different therapeutic indications for endometrial carcinoma for use in daily clinical practice in the Castellón health area. **ELABORATION PROCESS.** During 2020-2021, a systematic search of the best available evidence was carried out in different information sources and databases, mainly PubMed, Cochrane, Societies (SEGO, NCCN, FIGO, ESMO-ESGO-ESTRO). Comparative summary tables were drawn up, selecting the indications with the best evidence and the following protocol was drafted. **CONCLUSIONS.** When histopathological diagnosis of endometrial carcinoma is made, a tumor extension study must be carried out and an approximation of the staging is made by imaging. This data allows us to classify patients into different risk groups, which will determine the therapeutic approach and the need for adjuvant treatment. The treatment of choice is the surgical approach with total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy.

Keywords: abnormal uterine bleeding, endometrial carcinoma, hysterectomy, lymphadenectomy, brachytherapy

EXTENDED SUMMARY

INTRODUCTION

Endometrial cancer is the most frequent gynaecological neoplasm in developed countries, strongly associated with obesity and advanced age. There are other risk factors associated such as long estrogen exposure without progesterone and tamoxifen treatment. Even though most endometrial carcinomas are diagnosed in old women without familiar history, there is also a familiar endometrial carcinoma linked to the Lynch Syndrome.

There is not an efficient population screening for the endometrial neoplasm, so it is diagnosed when it is symptomatic. The initial symptom would be abnormal uterine bleeding. For the initial diagnosis the transvaginal ultrasound is used, but to confirm it a biopsy is needed. Once we have diagnosed a patient with endometrial cancer, we must rule out metastases and study the tumoral extension with a MRI, CT-Scan, and a preoperative risk study.

In 2009 FIGO established the surgical stratification for the endometrial carcinoma. Depending on the tumoral stage, type of the carcinoma (endometrioid-type I and non-endometrioid – type II) and the histopathologic grade, patients can be classified into three groups: low, intermediate and high-risk carcinoma.

OBJECTIVES

The aim of this project is to create a clinical protocol that includes the staging and the different therapeutic indications for endometrial carcinoma, updated with the last scientific evidence, for use in daily clinical practice in the Castellón health area.

Our focus is to describe the best therapeutic approach depending on the risk group of the patient.

METHODS/ELABORATION PROCESS

The present project has been elaborated by the following members:

- Anna Serra Rubert, associate gynecologist of *Hospital General Universitario de Castellón* and tutor of this thesis.
- Irene Cerdán Llach, medical student at Jaume I University from Castellón.

After the assignment of the project at the beginning of the academic year 2020/2021, student-tutor meeting was held to decide the process of elaboration of the clinical protocol and to establish a schedule with the corresponding steps.

The first step was to develop the clinical protocol setting for the clinical questions that we would answer, this was accomplished with the help of an exhaustive bibliographic search in the different databases. Some of the clinical questions were: what are the risk factors for endometrial cancer development? Is there a screening? How is endometrial cancer diagnosed? What are the different classifications of the endometrial cancer? Which is the best therapeutic approach, both surgical and adjuvant treatment? For the search were prioritized scientific articles from 2010 to the present in order to work with the most updated evidence.

The primary information relating to the treatment indications were obtained from the practice guidelines of different scientific societies of obstetrics and gynecology such as SEGO, SEOM, NCCN, ESTRO-ESMO, BSCG... The systematic search was carried out in different information sources including PubMed, Cochrane Plus library and metasearchers like TRIP Database and ScieLo. The main search word used was "endometrial neoplasms", the inclusion criteria: the publication date (after 2010), and language (English or Spanish). The results have been also screened according to type of article (meta-analysis, systematic review and guideline).

Once the research was finished, a chart with the main indications and levels of evidence were written depending on different risk groups and it was decided which approach was the best for each group of patients. Finally, the clinical protocol was written. All the information used was properly referenced and the progress was followed by the tutor via email and zoom meetings.

CONCLUSIONS

The management of endometrial carcinoma is determined by the extension of the disease, type of the carcinoma and histopathological grade, fertility preservation desire and if the patient is suitable or not for a primary surgery. The key points of this work are:

The **treatment of choice** is the surgical approach with total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for all the risk groups. In the event radical surgery is not an option, maximal surgical debulking is recommended. Systematic lymphadenectomy is also indicated in all patients, except for those in the low-risk endometrial carcinoma group (IA G1-G2). Non-endometrioid carcinomas are considered high risk carcinomas and need also peritoneal biopsy and omentectomy.

The **fertility sparing treatment** can only be offered to patients younger than 45, without family history and genetic syndrome and low risk disease (type I, stage IA G1-G2). If there is no response in 6 months to the hormonal therapy based on progestogens, the standard surgical approach will be carried out.

Regarding the **adjuvant treatment**, brachytherapy, external beam radiotherapy or chemotherapy can be used. Initially, adjuvant treatment is not indicated for low-risk carcinomas, unless they have poor prognostic factors. The other risk groups depend mainly on the stage of the disease and the presence of poor prognostic factors, but the combination of chemotherapy, radiotherapy and brachytherapy can be used:

- Stage IA G3, IB G1-2 without poor prognostic factors: adjuvant brachytherapy.
- Stage IB G1-2 with poor prognostic factors and stage IB G3 and stage II: external beam radiotherapy + brachytherapy +/- chemotherapy.
- Type II, stage IA: brachytherapy +/- chemotherapy
- High risk disease, type I, stage III and IV: external beam radiotherapy +/- chemotherapy.
- Type II, stage >IA: chemotherapy + external beam radiotherapy +/- brachytherapy.

Patients not suitable for surgical treatment can be offered hormonal palliative treatment or neoadjuvant treatment. In the event the patient condition or the tumoral size allows the surgical approach, it could be performed.

PRESENTACIÓN OFICIAL DEL PROTOCOLO ASISTENCIAL AL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

El cáncer de endometrio supone la neoplasia ginecológica más frecuente en nuestro medio, representando aproximadamente el 6% de los nuevos diagnósticos. Su incidencia ha ido en aumento en los últimos años debido al envejecimiento de la población e incremento de la prevalencia de obesidad entre nuestras pacientes.

Dada la importancia y prevalencia de esta neoplasia, se ha decidido desarrollar un protocolo asistencial para el uso clínico diario de la Unidad de Ginecología Oncológica del Servicio de Ginecología y Obstetricia para el manejo de las pacientes con cáncer de endometrio como Trabajo Final de Grado en Medicina.

El objetivo principal ha sido elaborar un protocolo asistencial basado en evidencia sólida y actualizada, adaptado a los recursos del Hospital General Universitario de Castellón y aplicable al Departamento de Salud de Castellón. Este protocolo pretende estandarizar el manejo de las pacientes con cáncer de cuerpo uterino, dependiendo de las características tumorales y propias de la paciente.

Es por ello, que el personal y alumnado implicado en el desarrollo de este protocolo ha considerado conveniente presentar este Trabajo Final de Grado al Servicio de Ginecología y Obstetricia y al Comité de Tumores Ginecológicos del Hospital General Universitario de Castellón, para su conocimiento y valoración de su inclusión en la lista de protocolos del servicio.

Irene Cerdán Llach

Dra. Anna Serra Rubert

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	11
2.OBJETIVOS	13
2.1 Objetivos generales	13
2.2 Objetivos específicos	13
3.PROCESO DE ELABORACIÓN	14
3.1 Preguntas clínicas.....	14
3.2 Búsqueda y fuentes bibliográficas	14
> Guías de práctica clínica	15
> Cochrane Plus Library y PubMed	15
> Otras fuentes de información.....	17
> Epidemiología.....	17
3.3 Niveles de evidencia y de recomendación	18
3.4 Validación de la guía.....	18
3.5 Independencia editorial.....	18
4.PROTOCOLO ASISTENCIAL	19
4.1 Epidemiología	19
4.2 Factores de Riesgo	20
4.3 Screening	21
4.4 Presentación clínica y diagnóstico	21
> Presentación clínica	21
> Diagnóstico.....	22
4.5 Clasificación histológica	22
> Grados histopatológicos	24
4.6 Clasificación molecular	24
4.7 Estudio preoperatorio y de extensión.....	25
4.8 Estadificación y grupos pronósticos. Clasificación FIGO (2009).....	26
4.9 Tratamiento	28
> Tratamiento quirúrgico	30
> Tratamiento adyuvante	33
> Tratamiento de pacientes con deseo genésico	35

> Tratamiento de pacientes no aptas a cirugía	36
4.10 Seguimiento de la paciente tratada	37
5.ANEXOS	38
5.1 Anexo I. Esquemas terapéuticos	38
5.2 Anexo II. Niveles de evidencia y grados de recomendación	40
5.3 Anexo III. Tabla comparativa de las principales oncogúas	42
5.4 Proceso de implantación	50
5.5 Proceso de Monitorización y evaluación	50
5.6 Proceso de actualización de la guía	50
6.DECLARACIÓN DE INTERESES	50
7.BIBLIOGRAFÍA	51

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados, siendo la cuarta neoplasia más frecuente en las mujeres españolas, con una incidencia 13,1 casos/100.000 mujeres ^[1].

Aunque la mayoría de los casos son diagnosticados en un estadio temprano, con buenas tasas de supervivencia ^[2], la tasa cruda de mortalidad alcanzó en 2018 las 6,28 fallecidas/100.000 en la provincia de Castellón ^[3].

Se trata de una patología de mujeres de edad avanzada, asociada principalmente a la obesidad ^[4-6], aunque se han descrito otros factores de riesgo como la exposición aislada y prolongada a estrógenos ^[7]. Además, se considera una de las neoplasias de la esfera del síndrome de Lynch, el cual es responsable del 5% de los casos ^[4].

La ausencia de un cribado poblacional eficiente ^[4-6,8] implica que se diagnostica ante la aparición de sintomatología, siendo la forma más frecuente de presentación un sangrado genital anómalo ^[5].

Ante esta clínica se deberá descartar la presencia de una neoplasia endometrial realizando una ecografía transvaginal y valorando el espesor endometrial. La imagen junto con la clínica de la paciente aportará el diagnóstico de sospecha inicial, pero el definitivo se obtendrá del estudio anatomopatológico de la lesión, para el cual se tomará una biopsia endometrial con cánula de Cornier o histeroscopia ^[5].

Por lo que respecta al tratamiento, el abordaje quirúrgico es de elección con fines curativos (histerectomía total con salpingooforectomía bilateral +/- linfadenectomía pélvica y para-aórtica), pudiéndose combinar con tratamiento adyuvante (braquiterapia, radioterapia externa y/o quimioterapia).

Sin embargo, existen diferentes abordajes y estrategias terapéuticas que dependerán del estadio tumoral, grado histológico, riesgo preoperatorio, deseo genésico de las pacientes más jóvenes... Esto supone que puedan surgir dudas respecto a la indicación y utilidad de cada opción terapéutica.

La elaboración de este protocolo asistencial pretende establecer un esquema terapéutico que recoja las indicaciones más adecuadas para cada grupo de pacientes, basadas en evidencia científica actual y de calidad, garantizando una atención de calidad y costo-efectiva.

Para la realización de este protocolo se definieron una población diana y unas usuarias diana:

- Población diana: mujeres pertenecientes a los Departamentos de Salud 1,2 y provincial, de Vinaroz, Castellón de la Plana y Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.
- Usuarias diana: todas las mujeres diagnosticadas de carcinoma endometrial, cuyo centro de referencia sea el Hospital General Universitario de Castellón.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Generales

Los objetivos generales de este protocolo asistencial son:

- a. Realizar una búsqueda bibliográfica y revisión de la última información recogida sobre el carcinoma de endometrio y su manejo.
- b. Elaborar un protocolo asistencial actualizado y basado en evidencia científica sobre el estadiaje y manejo del carcinoma endometrial, útil para la práctica clínica diaria y adecuado para los recursos del Hospital General Universitario de Castellón, área de salud 2 de la provincia de Castellón.

2.2. Objetivos Específicos

- a. Definir y detallar el estadiaje del carcinoma de endometrio.
- b. Determinar el tratamiento quirúrgico adecuado para cada perfil de paciente, comparando las diferentes medidas terapéuticas según su nivel de evidencia y grado de recomendación.
- c. Establecer el tratamiento adyuvante y neoadyuvante adecuado, así como sus alternativas, según el estadio tumoral.

3. PROCESO DE ELABORACIÓN

Con el fin de asegurar la validez externa de los resultados y/o conclusiones obtenidas en un protocolo asistencial, revisión sistemática o estudio científico es indispensable aportar un nivel de evidencia elevado.

En nuestro caso, para el desarrollo del protocolo asistencial para el manejo de las pacientes con cáncer de endometrio, se han seguido una serie de pasos que garantizan que los datos y conclusiones están respaldadas por una evidencia aceptable. Dichos pasos se exponen a continuación.

3.1. PREGUNTAS CLÍNICAS

Antes de iniciar la búsqueda bibliográfica, se plantearon una serie de preguntas clínicas, las cuales deben responderse a lo largo del trabajo.

- ¿Cuáles son los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de cáncer de endometrio?
- ¿Cómo se pueden clasificar los tipos de cáncer endometrial?
- ¿Cuáles son los síntomas de presentación?
- ¿Cómo se debe proceder a su diagnóstico?
- ¿Existe un screening poblacional?
- ¿Cómo se estadifica y cuáles son los factores pronósticos?
- ¿Cuál es el manejo adecuado para cada estadio o grupo de riesgo?

Además, antes de comenzar con una búsqueda exhaustiva debemos plantearnos ciertas cuestiones referentes a la bibliografía:

- ¿Existen guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas u otro tipo de artículos sobre el manejo del cáncer de cuerpo uterino?
- ¿El material bibliográfico se basa en referencias sólidas y recientes con una evidencia científica de calidad?
- ¿Son las conclusiones extraídas extrapolables a la población diana de nuestro protocolo?

3.2. BÚSQUEDA Y FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

Una vez planteadas las preguntas clínicas, se procedió a la búsqueda bibliográfica en noviembre de 2020, estableciendo unos criterios de inclusión para filtrar las búsquedas realizadas. Dichos criterios de inclusión comunes a toda la búsqueda bibliográfica fueron el idioma de publicación, éste debía ser español o inglés y la fecha de publicación o de

última revisión, se priorizaron los estudios con fecha posterior a 2010 con el fin de trabajar con la evidencia científica más reciente y actualizada. Para las revisiones sistemáticas y guías clínicas se añadió otro criterio de inclusión: que las publicaciones tuvieran la suficiente calidad realizando una lectura crítica con las herramientas de CASPe y AGREE respectivamente.

Respecto a los criterios de exclusión, se descartaron los estudios publicados antes del año 2010 y aquellos que no cumplieron el criterio del idioma.

En los siguientes subapartados se encuentran detalladas las fuentes bibliográficas consultadas.

3.2.1 Guías de práctica clínica

El primer paso consistió en buscar las guías de práctica clínica sobre el tema en cuestión en las diferentes sociedades científicas de referencia, que fueron: SEGO, ESMO-ESGO-ESTRO, NCCN, BGCS, DGGG, FIGO y SEOM. Algunos de los ejemplos de guías clínicas utilizadas son:

- National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site (Uterine Neoplasms Version 1.2021)* [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf]
- Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann JA, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, González-Martín A, Lax SF, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell DE, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza AE, Taylor A, Westermann AM, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Matias-Guiu X. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2021 Feb 19. doi: 10.1007/s00428-020-03007-z. Epub ahead of print. PMID: 33604759.

3.2.2 Cochrane Plus Library y PubMed

Para ampliar la búsqueda, se indagó en fuentes de información secundaria como *Cochrane Library* y PubMed. En esta última se utilizaron términos MeSH y se combinaron entre ellos. Primero, en la herramienta HONselect se buscaron los términos de interés y se definieron los términos MeSH correspondientes.

A continuación, en el buscador MeSH se realizó una primera búsqueda “Endometrial Neoplasms” y se añadió el tesoro al buscador de PubMed, "Endometrial Neoplasms"[Mesh], obteniéndose más de 22.000 resultados. Se procedió a la aplicación de filtros, seleccionando las fechas de publicación más recientes, desde el 2010, disminuyendo el número de resultados a 10.767. Por último, se añadió el filtro de tipo de artículo incluyendo: revisiones sistemáticas, guías clínicas y metaanálisis, obteniendo 444 resultados. Se amplió la búsqueda:

- AND "Endometrial Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR ("Endometrial Neoplasms/diagnostic imaging"[Mesh])

De esta forma se consiguen 89 resultados relacionados con el diagnóstico, manteniendo los filtros anteriores, de los cuales se seleccionaron 11 y únicamente se utilizaron tres para el desarrollo de este protocolo, como ejemplo:

- Palipana D, Fomin I, Russell E, Chan B, Wong C, Chan E, Ho D, Walker G. Investigating women with postmenopausal bleeding: The utility of endometrial thickness in transvaginal ultrasound. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2020 Oct;60(5):773-775. doi: 10.1111/ajo.13183. Epub 2020 May 29. PMID: 32468586.

Se realizaron numerosas búsquedas intensivas más acotadas centradas en métodos diagnósticos más específicos como los biomarcadores, la utilidad de la resonancia magnética y el punto de corte del grosor endometrial en la ecografía transvaginal, añadiendo a la búsqueda otros tipos de artículos: ensayos clínicos y estudios observacionales.

Otra búsqueda que se realizó fue:

- ("Endometrial Neoplasms"[Mesh]) AND "Risk Factors"[Mesh]

Aquí se encuentran los trabajos relacionados con los factores de riesgo que predisponen a la aparición de cáncer endometrial, como, por ejemplo:

- Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. Endocrine. 2014 Feb;45(1):28-36. doi: 10.1007/s12020-013-9973-3. Epub 2013 May 3. PMID: 23640372.

En *Cochrane Library* se buscó la palabra clave “endometrial neoplasms”, se filtró por fecha de publicación o de última revisión posterior a 2010 y por tipo de artículo, debían

ser revisiones sistemáticas, obteniéndose 18 resultados de los cuales se han utilizado dos para la realización de este protocolo:

- Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;2012(8):CD000402. doi: 10.1002/14651858.CD000402.pub4. PMID: 22895916; PMCID: PMC7039145.
- Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 2;10(10):CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub4. PMID: 28968482; PMCID: PMC6485923.

3.2.3 Otras fuentes de información

También se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes metabuscadores como ScieLo y TRIP Database. En ambos se empleó como término de búsqueda “endometrial neoplasms” y se filtraron los resultados por año de publicación; en TRIP Database se filtró también por tipo de artículo: guía clínica, siendo de interés dos de ellas, pero previamente encontradas (ESMO y DGGG). En ScieLo se selecciona un estudio de los 34 resultados obtenidos:

- Mouraz Mariana, Ferreira Cátia Sofia, Gonçalves Sónia, Martins Nuno Nogueira, Martins Francisco Nogueira. Laparoscopic Approach in Surgical Staging of Endometrial Cancer. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [Internet]. 2019 May [cited 2021 Jan 28]; 41(5):306-311. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032019000500306&lng=en. Epub June 27, 2019. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1688461>.

3.2.4 Epidemiología

Los datos epidemiológicos fueron buscados en diferentes páginas web que recogen los registros de cáncer a nivel mundial, en España y finalmente por provincias españolas:

- Global Cancer Statistics **GLOBOCAN – Cancer Today**
- Red Española de Registros del Cáncer - **Redecan**
- Servidor Interactivo de Información Epidemiológica (**ARIADNA**).

3.3. NIVELES DE EVIDENCIA Y RECOMENDACIÓN

Las principales recomendaciones de este protocolo se han realizado en función del nivel de evidencia aportada por los diferentes artículos. Se establece el grado de recomendación según el tipo de estudio en que está basada la información, siguiendo la clasificación recogida en los anexos (Anexo II). Las guías clínicas no utilizan siempre la misma clasificación y gradación del nivel de evidencia; se ha tomado como referencia la clasificación utilizada por el consenso de la ESMO-ESGO-ESTRO, una versión adaptada del sistema de gradación basada en niveles de evidencia de “Infectious Diseases Society of America-US Public Health Service Grading System”, ya que esta guía clínica es la usualmente consultada por los profesionales del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Universitario de Castellón y por lo tanto, el sistema de clasificación de evidencia es ampliamente conocido. Sin embargo, en las indicaciones basadas en la guía clínica de la NCCN se ha mantenido su sistema de clasificación debido a que no podían equipararse ambas clasificaciones.

Se realizó una síntesis de las diferentes indicaciones de cada guía clínica junto con su nivel de evidencia y grado de recomendación en una tabla (incluida en el Anexo III). Se compararon dichas indicaciones y se seleccionaron las de mayor evidencia para cada grupo de pacientes. Además se tuvieron en cuenta los recursos disponibles en el Hospital General Universitario de Castellón. Todo el proceso ha sido supervisado por la tutora a través de reuniones presenciales, vía zoom y por email.

No han sido utilizados métodos de consenso informal ya que no han existido desacuerdos entre los participantes, siendo estos la autora y tutora del protocolo.

3.4. VALIDACIÓN DE LA GUÍA

El presente protocolo asistencial para el manejo de las pacientes con cáncer endometrial será presentado en el Comité Oncológico de Neoplasias Ginecológicas del Hospital General Universitario de Castellón.

Posteriormente, se presentará a la Gerencia y a la Comisión de Calidad Asistencial.

3.5. INDEPENDENCIA EDITORIAL

Para la realización de este protocolo asistencial para el manejo de las pacientes con cáncer de endometrio no se ha recibido ningún tipo de financiación externa. Los autores del protocolo declaran no tener conflicto de intereses en la formulación de las recomendaciones.

4. PROTOCOLO ASISTENCIAL

4.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados, incluidos los países europeos con prevalencia de 16.6 casos/100.000 mujeres y una mortalidad de 2.9/100.000 mujeres. A nivel global es, tras el cáncer de cuello de útero, la segunda neoplasia más frecuente en el ámbito ginecológico con un total de 417.367 nuevos casos este último año y la sexta más frecuente en mujeres ^[1].

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages

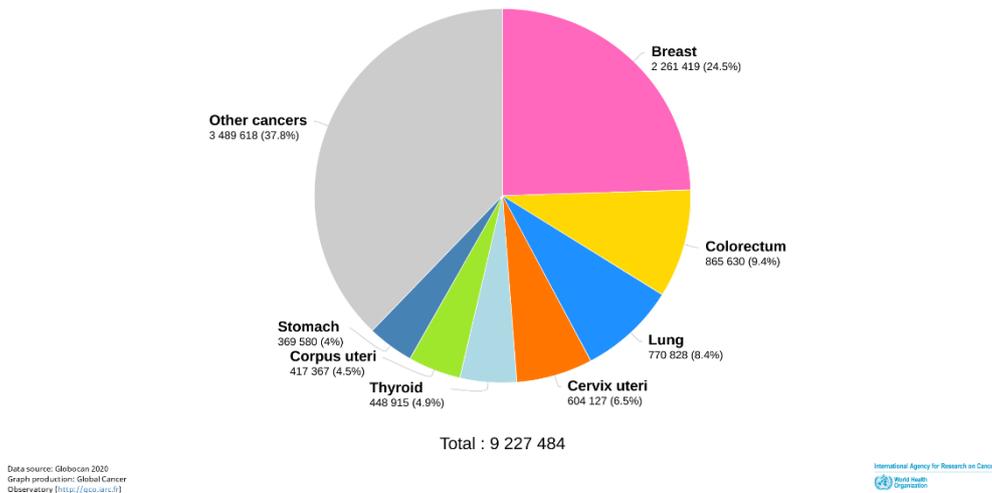


Ilustración 1 [1]

En nuestro país el cáncer de endometrio representa la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres con una incidencia de 13,1 casos/100.000 mujeres/año y una tasa de mortalidad de 2,2 casos/100.000 mujeres/año, las cuales son ligeramente inferiores a las tasas europeas ^[1]. La incidencia en el 2020 ha sido de 6.351 nuevos casos/100.000 habitantes, suponiendo aproximadamente un 6% de nuevos diagnósticos ^[9]. La incidencia de esta neoplasia ha ido en aumento debido al envejecimiento de la población y al incremento de la prevalencia de obesidad entre nuestras pacientes ^[2].

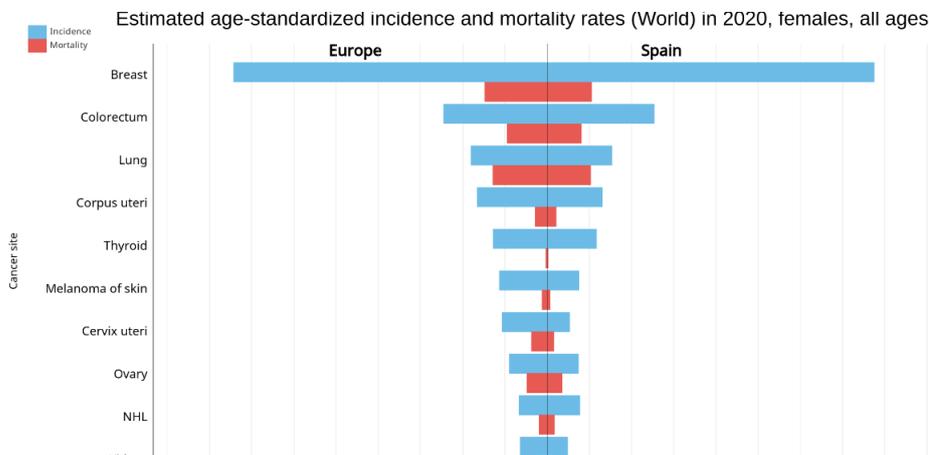
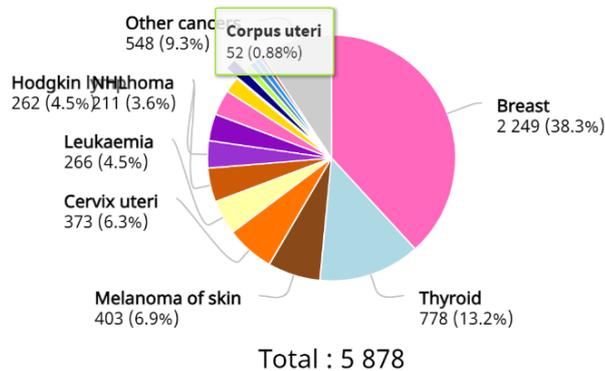


Ilustración 2 [1]

La mayoría de los casos se diagnostican en mujeres mayores de 50 años, siendo la media de edad al diagnóstico de 63 años [2]. Tan solo un 1% de las pacientes tienen menos de 40 años en el momento del diagnóstico [1].

Estimated number of new cases in 2020, Spain, females, ages 0-39



Data source: GLOBOCAN 2020
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2021

International Agency for Research on Cancer
 World Health Organization

Ilustración 3 [1]

La supervivencia neta del cáncer de cuerpo uterino se ha mantenido estable entre 2002 y 2013, siendo ésta del 74% [10]. La mayoría de los casos, entre un 75-80%, se diagnostican en estadio I, con una tasa de supervivencia a 5 años del 90%. Sin embargo, a medida que aumenta el estadio al momento del diagnóstico disminuye la supervivencia; si existe diseminación regional disminuye a un 68%, pero si ya hay enfermedad a distancia, la tasa de supervivencia es tan solo del 17% [2].

La tasa cruda de mortalidad en España en el año 2018 alcanzó 4,92 pacientes fallecidas/100.000 habitantes. Sin embargo, es nuestra provincia esta tasa es superior, siendo de 6,28 fallecidas/100.000 [3].

4.2. FACTORES DE RIESGO

Se ha demostrado la asociación del carcinoma endometrial con numerosos factores de riesgo. Entre ellos destacan, con una fuerte evidencia, la obesidad (IMC > o igual a 27 [11]) [12,13] y la edad avanzada (mayores de 55 años) [4-6]. También se asocia con el síndrome metabólico, incluyendo la hiperglucemia o diabetes mellitus [11-13], hipertensión arterial y altos niveles de triglicéridos en sangre [13].

Otro factor de riesgo asociado con esta neoplasia es la exposición prolongada a estrógenos sin la oposición de progesterona, como ocurre en la menopausia tardía, la

menarquia temprana, la infertilidad, la anovulación crónica como en el síndrome de ovarios poliquísticos y la nuliparidad ^[7,14].

Sin embargo, la toma de anticonceptivos orales ^[6,7] y la multiparidad se asocian con una disminución del riesgo de desarrollar cáncer de endometrio, en concreto de un 40% en mujeres multíparas ^[7,11].

También se ha demostrado un riesgo 2-3 veces mayor en pacientes en terapia con tamoxifeno. Este fármaco es un modulador selectivo del receptor estrogénico y actúa como antagonista en el tejido mamario. Sin embargo, actúa como agonista en tejido óseo y endometrial ^[3,10,17].

La mayoría de los casos de cáncer endometrial se deben a una mutación esporádica. Sin embargo, un pequeño porcentaje (5%) de los tumores se asocian a una mutación genética, mayoritariamente al Síndrome de Lynch o Cáncer colorrectal hereditario no polipósico. Se recomienda el cribado de la mutación genética en pacientes menores de 50 años con cáncer endometrial o colorrectal y a aquellos con historia familiar de ambos tipos de neoplasia ^[4].

4.3. SCREENING

A pesar de ser una neoplasia tan frecuente, no existe una estrategia de cribado poblacional eficiente y no se recomienda la realización de ecografías transvaginales de rutina en pacientes asintomáticas ^[4-6,8]. Debido a esto, se debe insistir a las pacientes que acudan al ginecólogo ante el mínimo síntoma de sospecha o alarma.

La misma recomendación se aplica a las pacientes en tratamiento con tamoxifeno, aunque tengan un mayor riesgo. Sin embargo, durante el seguimiento del cáncer de mama, su médico debe hacer hincapié en posibles síntomas de origen ginecológico ^[5,6,17].

Las pacientes con el síndrome de Lynch conforman el único grupo en el que se recomienda un cribado en algunas guías clínicas ^[5,17]. Se recomienda ofrecerles un control anual que incluya ecografía transvaginal y biopsia endometrial a partir de los 35 años, aunque hay que informarles de las limitaciones, riesgos y beneficios del screening.

4.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

4.4.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA

La forma más frecuente de presentación del cáncer endometrial es un sangrado genital anómalo ^[5]. Este signo nos debe hacer descartar una neoplasia del cuerpo uterino

especialmente en mujeres postmenopáusicas o con factores de riesgo, ya que el 90% de las pacientes debutan con esta clínica ^[4].

Se consideran síntomas de sospecha:

- Pérdida de sangre o flujo sanguinolento en la postmenopausia.
- Manchados intermenstruales o menstruaciones anómalas/abundantes en la perimenopausia.
- Piometra (secreción purulenta) en edades avanzadas ^[5].

4.4.2 DIAGNÓSTICO

Ante toda paciente que acude a consulta refiriendo alguno de los síntomas de sospecha debe realizarse una ecografía transvaginal.

La ecografía transvaginal permite sospechar una neoplasia endometrial y se debe valorar el espesor del endometrio, teniendo un alto valor predictivo negativo un espesor inferior a los 5mm ^[8].

No obstante, se indica la toma de muestra endometrial a partir de 3mm de espesor ^[5,16], ya que un grosor menor descarta la presencia de neoplasia con una sensibilidad del 98% ^[15,16]. En pacientes con terapia de reemplazo hormonal o en tratamiento con tamoxifeno con síntomas se toma como punto de corte los 5mm ^[17].

La biopsia se recoge con una cánula de Cornier o Pipelle durante la exploración ginecológica, la cual es mínimamente invasiva, segura y tiene una sensibilidad del 98-100% ^[5,16]. Si esto no es posible, se realiza una histeroscopia con toma de biopsia ^[6,8].

Los resultados de anatomía patológica indicarán si se trata de un proceso benigno o maligno. En el primer caso, se cita a la paciente para control en tres meses ^[6].

Si se trata de una patología maligna se informará del tipo histológico y se procederá a estudiar la extensión de la enfermedad y valorar si la paciente es subsidiaria de tratamiento quirúrgico.

4.5. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

El cáncer de endometrio se clasifica en dos tipos de tumores con diferencias histológicas, pronósticas y de abordaje ^[5,6].

Diferencias epidemiológicas, clínicas, endocrinas y morfológicas. Alteraciones moleculares.

	Tipo I	Tipo II
Proporción	60-70%	30-40%
Edad	55-65 años	65-75 años
Inicio menopausia	Después de 50 años	Antes de 50 años
Patología endometrial subyacente	Hiperplasia	Atrofia
Asociación a estrógenos	Sí	No
Asociación a obesidad, hiperlipemia y diabetes mellitus	Sí	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
Subtipo histológico	Endometroide y variantes; mucinoso	Seroso, células claras, carcinosarcoma
Alteraciones moleculares	Inactivación PTEN Inestabilidad de microsatélites Mutaciones de beta-catenina y de K-ras	Mutaciones de p53 Inactivación de E-cadherina Alteraciones de PIK3CA
Tipos moleculares	POLE ultramutado, inestabilidad de microsatélites hipermutados, bajo número de copias	Alto número de copias (seroso-like)
Supervivencia a 5 años	86%	59%

4.5.1 Grados Histopatológicos ^[8]

El porcentaje de tumor sólido y su grado de atipia determina el grado histológico o tumoral:

- Gx: no se puede establecer un grado.
- G1: bien diferenciado, menos de un 5% de tumor sólido.
- G2: moderadamente diferenciado, entre un 6-50% de tumor sólido.
- G3: poco diferenciado, más de un 50% de tumor sólido.

A mayor grado histológico, peor pronóstico tiene la paciente. Esta clasificación se realiza en los carcinomas de tipo I o endometrioides. En el caso de los no endometrioides o tipo II, son considerados siempre de alto grado o G3.

4.6. CLASIFICACIÓN MOLECULAR

En los últimos años ha surgido una nueva clasificación en función de la mutación genética subyacente, distinguiendo tres categorías ^[4-6]

- Tipo POLE ultramutado.
- Inestabilidad de microsatélites.
- Mutación del gen p53, quien a su vez se subdivide en número de copias bajo (patrón normal o wild type) y número de copias alto (patrón aberrante o mutante).

	POLE (ultramutado)	Inestabilidad de microsatélites (IMS) - hipermutado	Mutación gen p53: número de copias bajas.	Mutación gen p53: número de copias altas/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	Mixto	G1-2	G3
Progresión libre de enfermedad	Buena	Intermedia	Intermedia	Mala

4.7. ESTUDIO PREOPERATORIO Y DE EXTENSIÓN

Tras el diagnóstico histopatológico es necesario estudiar otros factores como la extensión local del tumor, existencia de metástasis a distancia y el riesgo preoperatorio. Para estudiar el estado basal de la paciente y valorar el riesgo preoperatorio se realiza una analítica completa que incluya hemograma, bioquímica, estado de la coagulación y metabolismo del hierro y proteínas ^[5,8].

También está indicada la determinación de biomarcadores en el estudio preoperatorio. Son muchos los relacionados con el carcinoma endometrial, pero destacan dos de ellos, el antígeno ca125 y la "Human Epididymis Protein 4" conocida como HE4. Estos marcadores tumorales son considerados factores de riesgo para un menor intervalo libre de enfermedad y una menor supervivencia; mayores niveles de Ca125 y HE4 se asocian

a mayor invasión miometrial [18,19], peor pronóstico y mayor riesgo de recurrencia. En el momento del diagnóstico se han relacionado los niveles de HE4 con la clínica y estadio tumoral según la clasificación FIGO, pero su sensibilidad y especificidad no es superior a la ecografía transvaginal, y la combinación de ambos métodos no aporta una mayor información [20]. Por lo tanto, su determinación preoperatoria no es diagnóstica, sino que es útil para poder realizar un seguimiento y control de una posible recidiva [5,21-23], teniendo una mayor sensibilidad los niveles de HE4 [21,23].

La valoración de la diseminación extrapélvica (retroperitoneal, visceral y peritoneal) se realiza mediante una tomografía computarizada toracoabdominopélvica [24], la cual nos permite estudiar también las improbables metástasis pulmonares y la anatomía de los grandes vasos y sus posibles variantes anatómicas, información importante de cara al abordaje quirúrgico.

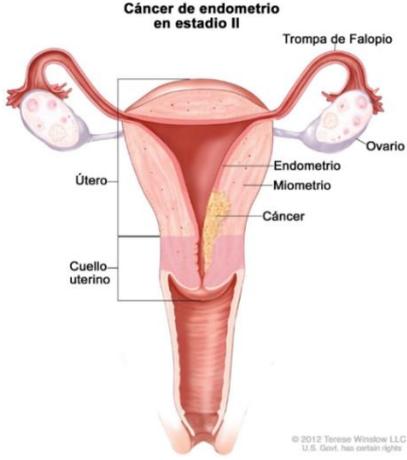
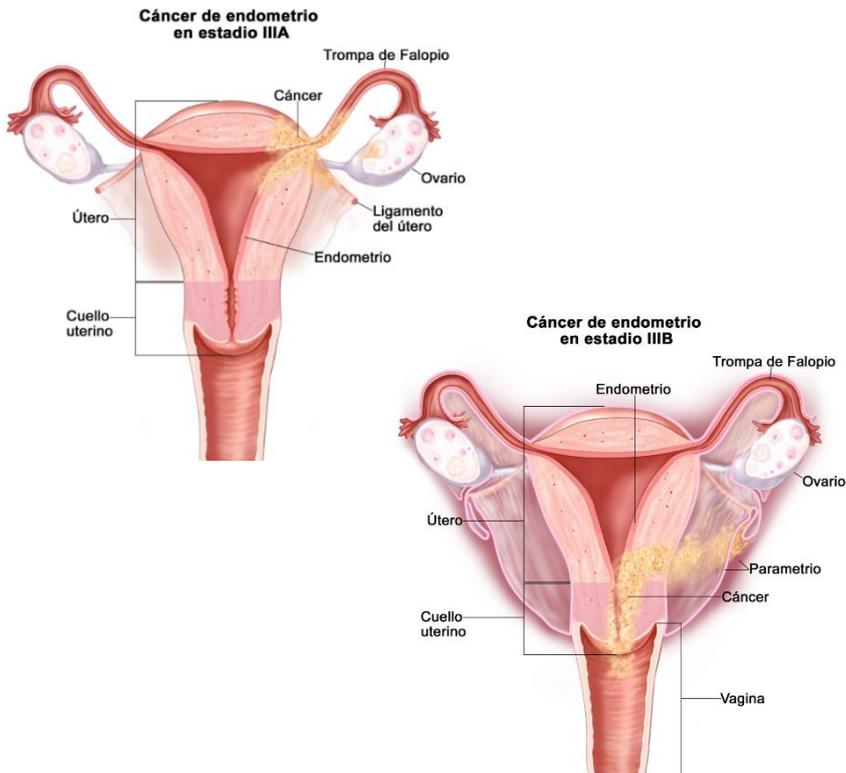
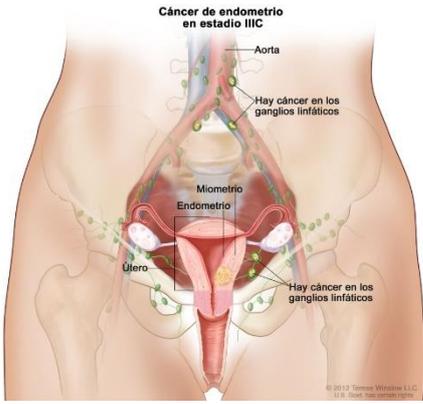
La resonancia magnética está indicada para asesorar sobre la invasión miometrial y del estroma cervical, además de afectación de ganglios linfáticos, ya que es altamente específica. En el caso de no poder realizarse una resonancia, puede utilizarse la ecografía transvaginal, ya que tienen una sensibilidad similar [5,6,8, 24-25]. También está indicada en pacientes no aptas para tratamiento quirúrgico porque permite adecuar la radioterapia [5].

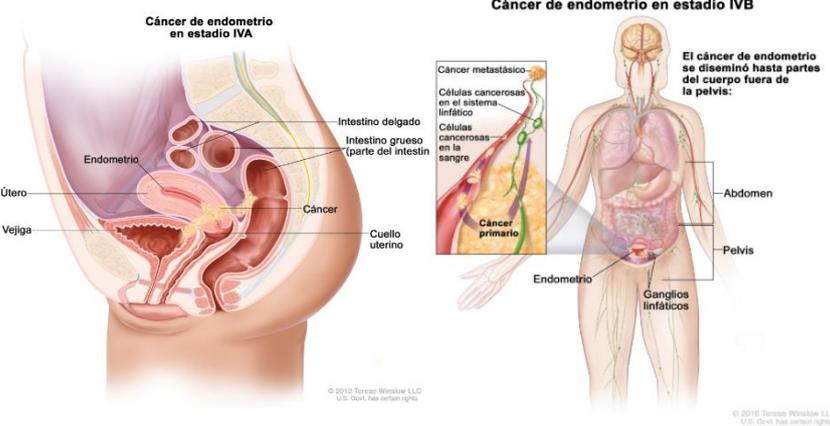
4.8. ESTADIFICACIÓN Y GRUPOS PRONÓSTICOS. CLASIFICACIÓN FIGO (2009)

En 1988, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) estableció la superioridad del estadiaje quirúrgico del cáncer endometrial frente al estadiaje clínico. En 2009 se actualizaron los criterios de estadificación quirúrgicos, los cuales siguen vigentes actualmente y se recogen en la siguiente tabla [8].

Ilustraciones 4 [26]

		FIGO 2009	
Estadio I	Tumor confinado al cuerpo del útero	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Cáncer de endometrio en estadio IA</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Cáncer de endometrio en estadio IB</p>  </div> </div>	
IA	No invasión del miometrio o menor del 50%.		
IB	Invasión del miometrio igual o superior al 50%		

<p>Estadio II</p>	<p>Tumor que invade el estroma cervical sin extenderse más allá del útero</p>	
<p>Estadio III</p>	<p>Extensión local y/o regional del tumor</p>	
<p>III A</p> <p>III B</p>	<p>Tumor que invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos</p> <p>Afectación vaginal y/o parametrial</p>	
<p>III C</p>	<p>Metástasis en ganglios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - III C1: ganglios pélvicos positivos. - III C2: 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.	
IV A	Tumor que invade la mucosa vesical y/o rectal	
IV B	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales.	

4.9. TRATAMIENTO

Como se ha explicado previamente, la nueva estadificación del cáncer endometrial es quirúrgica y consiste en una histerectomía total con salpingooforectomía bilateral, sin incluir la cúpula vaginal y linfadenectomía pélvica y aorto-cava **(NE II A)**. Esta cirugía es también la base del tratamiento, con la excepción de la linfadenectomía, que únicamente sirve para la estadificación [4,5,8,17,24,27].

Sin embargo, dependiendo del grupo de riesgo en el que se encuentra la paciente estará indicado añadir tratamiento neoadyuvante o adyuvante tras la cirugía.

Por lo tanto, clasificamos a las pacientes en diferentes grupos de riesgo y en base a esto se decide individualmente el tratamiento más adecuado. Existen múltiples clasificaciones según el estadio y el grado histológico del tumor. La última clasificación es la de la conferencia de 2020 de la ESMO-ESGO-ESTRO que distingue cinco grupos, incluyendo la enfermedad avanzada metastática, recogidos en la siguiente tabla.

Grupo de riesgo	Clasificación molecular desconocida	Clasificación molecular conocida
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> Estadio IA endometroide de bajo grado (G1-G2) + LVSI negativo o focal 	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma endometroide estadio I-II, mutación POLE, sin enfermedad residual.
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma endometroide estadio IB de bajo grado (G1-G2) + LVSI negativo o focal. Carcinoma endometroide estadio IA alto grado (G3) + LVSI negativo o focal. Carcinoma no endometroide estadio IA (seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, mixto) sin invasión miometrial. 	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma endometroide estadio IB, bajo grado, mutación MMRd/NSMP + LVSI negativo o focal. Carcinoma endometroide estadio IA de alto grado, mutación MMRd/NSMP + LVSI negativo o focal. Estadio IA con la mutación p53abn y/o no endometroide (seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, mixto) sin invasión miometrial.
Intermedio Alto	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma endometroide estadio I + LVSI positiva independientemente del grado de invasión miometrial o grado histológico. Carcinoma endometroide estadio IB de alto grado (G3), independientemente de la LVSI. Carcinoma endometroide estadio II 	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma endometroide estadio I, mutación MMRd/NSMP con LVSI, independientemente del grado de invasión miometrial o grado histológico. Carcinoma endometroide estadio IB de alto grado (G3) o Estadio II, mutación MMRd/NSMP, independientemente de la LVSI.
Alto	<ul style="list-style-type: none"> Estadio III y IVA, sin enfermedad residual. Estadio I-IVA carcinoma no endometroide (seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, mixto) con invasión miometrial sin enfermedad residual. 	<ul style="list-style-type: none"> Estadio III y IVA, mutación MMRd/NSMP, sin enfermedad residual. Estadio III y IVA, mutación p53abn, sin enfermedad residual. Estadio I-IVA carcinoma no endometroide (seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, mixto) con invasión miometrial sin enfermedad residual.
Enfermedad avanzada, metastásica	<ul style="list-style-type: none"> Estadio III-IVA con enfermedad residual. Estadio IVB 	<ul style="list-style-type: none"> Estadio III-IVA con enfermedad residual de cualquier tipo molecular. Estadio IVB de cualquier tipo molecular.

*LVSI: invasión del espacio linfovascular; MMRd; reparación de desajustes deficiente = inestabilidad de microsatélites; NSMP: perfil molecular no específico; p53ab: gen p53 alterado.

No obstante, la división entre el grupo de riesgo intermedio y de riesgo intermedio-alto depende principalmente de la afectación linfática. Al tratarse de un diagnóstico de anatomía patológica intraoperatorio, al cual no siempre se tiene acceso, se ha llegado al consenso junto al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Universitario de Castellón de unificar ambos grupos en uno y establecer un protocolo de tratamiento para tumores de endometrio de riesgo bajo, intermedio y alto.

Otro de los aspectos que se tienen en cuenta para tomar una decisión sobre el tratamiento son:

- Las pacientes premenopáusicas y su deseo genésico.
- Las pacientes no aptas a tratamiento quirúrgico.

Estos dos grupos especiales se explican en un apartado específico.

En el anexo se recogen los esquemas terapéuticos del tratamiento quirúrgico, tratamiento adyuvante, tratamiento de la paciente con deseo genésico y de la paciente no apta a tratamiento quirúrgico.

4.9.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Independientemente del grupo de riesgo de la paciente existen ciertas consideraciones comunes a todos ellos.

El abordaje quirúrgico puede ser por vía abdominal o laparoscópica, ofreciendo los mismos resultados oncológicos. Sin embargo, la cirugía mínimamente invasiva disminuye la morbilidad postoperatoria (la infección de la herida quirúrgica o un tromboembolismo venoso) y reduce la estancia hospitalaria, siendo el método más coste-efectivo [4-5,17,28]. Por lo que se recomienda el abordaje laparoscópico a todas las pacientes incluidas las de alto riesgo **(NE IA)** [24]. La presencia de enfermedad extrauterina, exceptuando la afectación linfática, puede ser una contraindicación relativa a este abordaje y se debe individualizar **(NE IIIB)** [4,24].

La cirugía robótica se debe valorar de manera individualizada como alternativa a estos abordajes, habiendo demostrado ser no-inferior a la laparoscopia y siendo especialmente útil en pacientes obesas [17].

Otra consideración importante es que se debe extraer el tumor en bloque, evitando la morcelación o fragmentación tumoral y su consiguiente diseminación **(NE IIIB)** [24].

• **TRATAMIENTO DEL GRUPO DE BAJO RIESGO**

A este grupo pertenecen todas las pacientes con un tumor de endometrio tipo I o endometroide, estadio IA, grados histopatológicos G1-G2.

El tratamiento consiste en histerectomía total y salpingooforectomía bilateral **(NE IIA)** [4-5,17,24,27]. No se debe realizar linfadenectomía sistemática **(NE IIA)** [5,17,24,27,29], puesto que es únicamente de estadificación y no tiene valor terapéutico en estos estadios iniciales de la enfermedad [5].

El estudio del ganglio centinela para el cáncer de endometrio no está establecido en muchos centros hospitalarios, incluido el Hospital General Universitario de Castellón, reservándose únicamente para ensayos clínicos [5,17,27]. Sin embargo, las pacientes de bajo riesgo podrían ser tributarias de este procedimiento **(NE IIIB)** [24].

Si se lleva a cabo, debe seguirse el algoritmo establecido por la NCCN y el consenso ESMO-ESGO-ESTRO. Se utiliza verde de indocianina para marcar los ganglios encargados del drenaje linfático tumoral, inyectándolo en el cérvix. Se deben extirpar los ganglios marcados y todos aquellos que tengan características macroscópicas sospechosas. Es importante que si no se logra marcar el ganglio centinela de una hemipelvis se realice una linfadenectomía pélvica específica de este lado.

En cuanto a la linfadenectomía para-aórtica, se llevará a cabo si el equipo médico lo considera necesario, valorando cada paciente individualmente **(NE IIA)** [24]. (Figura [4])

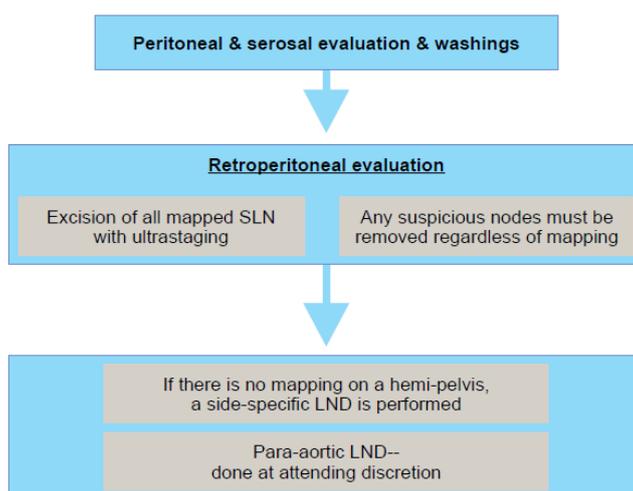


Ilustración 5 [4]: Algoritmo para la utilización del ganglio centinela

A aquellas pacientes premenopáusicas con cáncer de endometrio estadio IA G1/2 (sin afectación de más del 50% del miometrio, ni enfermedad extrauterina ni ovárica) menores de 45 años **(NE IVA)** [24] se les puede ofrecer como alternativa terapéutica la histerectomía con salpinguectomía, preservando los ovarios **(NE IVB)** [24]. Se debe

excluir a las pacientes con antecedentes familiares de cáncer de ovario, portadoras de la mutación BCRA o del síndrome de Lynch **(NE IVB)** [24].

• TRATAMIENTO DEL GRUPO DE RIESGO INTERMEDIO

Consideramos pacientes de riesgo intermedio las que presentan la enfermedad (carcinoma tipo I) en estadio IA grado 3, IB, II independientemente del grado histopatológico y con carcinoma tipo II estadio IA. También se incluiría el estadio I con invasión linfovascular positiva, pero al tratarse de un diagnóstico anatomopatológico que se obtiene tras el abordaje quirúrgico, únicamente se tiene en cuenta en el tratamiento adyuvante.

El tratamiento quirúrgico de este grupo de pacientes es el estándar: histerectomía total sin cúpula vaginal con salpingooforectomía bilateral **(NE IA)** [5] y linfadenectomía sistemática pélvica y paraaórtica **(NE IIIB)** [24]. En el caso de que se implementara el uso del ganglio centinela, se podría plantear su uso en este grupo de pacientes, siguiendo siempre el algoritmo previo **(NE IIIB)** [24].

Las pacientes con la enfermedad en estadio II se puede plantear individualmente la histerectomía radical (incluye la cúpula vaginal) como alternativa a la total, con el único objetivo de lograr márgenes libres **(NE IVA)** [5,24].

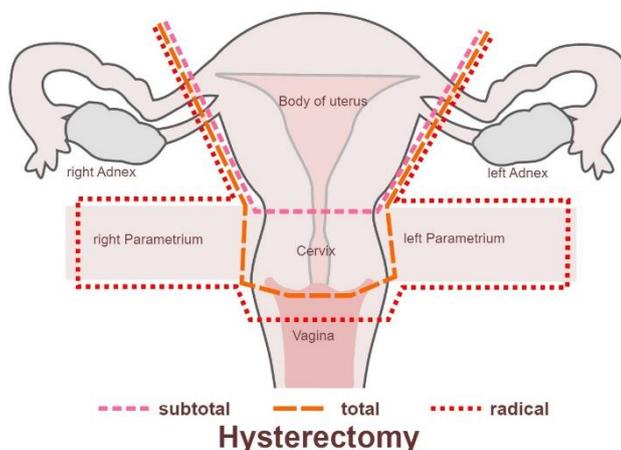


Ilustración 6: Histerectomía - Dr. Francisco Carmona. Fuente: [<https://www.drfcarmona.com/>]

El plan terapéutico del cáncer endometrial tipo II-no endometroide estadio IA debe consistir en histerectomía total sin cúpula vaginal con salpingooforectomía bilateral y linfadenectomía sistemática pélvica y paraaórtica **(NE IIA)** [4,5], además de omentectomía y biopsia peritoneal en carcinoma seroso y carcinosarcoma **(NE IIA)** [5], pudiéndose omitir en el carcinoma de células claras **(NE IVB)** [5,17,24]. Si el tamaño tumoral no permite una resección radical debe realizarse la máxima citorreducción posible **(NE IIA - NCCN)** [4].

• TRATAMIENTO DEL GRUPO DE ALTO RIESGO

Las pacientes incluidas en el grupo de alto riesgo son las que presentan un tumor endometrial tipo I en el estadio III o IV de la enfermedad y todas las que tienen un tumor de endometrio tipo II (seroso, células claras o carcinosarcoma) de un estadio mayor al IA.

Siempre que sea posible alcanzar el R0, el tratamiento consistirá en histerectomía total con salpingooforectomía bilateral **(NE IIA)** [5,24] y linfadenectomía sistemática pélvica y para-aórtica **(NE IIIB)** [4,5,17,24].

Si no es posible la resección tumoral radical, en estadios III y IV con enfermedad muy avanzada, se debe realizar citorreducción quirúrgica y a ser posible lograr la resección completa de la enfermedad macroscópica **(NE IIA-NCCN)** [4,17]. En estos casos no está indicada la linfadenectomía sistemática, únicamente se debe realizar la resección de ganglios agrandados o con enfermedad macroscópica ya que no tiene valor terapéutico **(NE IVB)** [24].

Las pacientes con enfermedad avanzada con metástasis a distancia (tumor tipo I-endometroide estadio IV B) no son aptas para la cirugía radical y se puede valorar de forma individual la histerectomía paliativa **(NE IIA-NCCN)** [4,5].

El tratamiento del **cáncer de endometrio tipo 2** consiste en histerectomía total con salpingooforectomía bilateral y linfadenectomía sistemática pélvica y para-aórtica **(NE IIIB)** [4,17, 30], además de incluir la biopsia del omento y citología peritoneal **(NE IIIC)** [17].

4.9.2 TRATAMIENTO ADYUVANTE

Respecto a la terapia adyuvante, se va a basar en las diferentes combinaciones de braquiterapia vaginal, radioterapia externa y quimioterapia sistémica. En esta última, el régimen de elección es una combinación de paclitaxel y carboplatino o cisplatino, sustituyendo el paclitaxel por el docetaxel en caso de contraindicación **(NE IIA)** [4]. La doxorubicina es otro fármaco que se puede combinar con los anteriores, pero ha demostrado tener una mayor toxicidad, por lo que no es el régimen de primera línea [4,5].

• FACTORES PRONÓSTICOS

Existen una serie de factores de mal pronóstico que condicionan el tratamiento postquirúrgico y son [4,5,8]:

- Edad más de 60 años.
- Infiltración miometrial >50%

- Alto grado histológico (tipo I G3 y tipo II)
- Infiltración del espacio linfovascular
- Tamaño tumoral mayor de 20mm
- Afectación del tercio inferior del útero
- Afectación ganglionar
- Afectación del estroma cervical
- Extensión extrauterina

La mayoría de estos factores están incluidos en la clasificación de la FIGO para el estadiaje tumoral.

- **TRATAMIENTO ADYUVANTE BAJO RIESGO**

No está indicado el tratamiento adyuvante en pacientes de bajo riesgo **(NE IA)** ^[24]

Si presentan alguno de los factores de mal pronóstico, está indicada la braquiterapia vaginal exclusiva **(NE IIA)** ^[4,5], con la excepción de presentar invasión linfovascular. El estadio I con LVSI+ se incluye en el grupo de riesgo intermedio y requiere un tratamiento adyuvante diferente.

- **TRATAMIENTO ADYUVANTE GRUPO DE RIESGO INTERMEDIO**

Si se trata de un tumor en **estadio IA G3 o IB G1-2 sin factores de mal pronóstico** está indicada únicamente la braquiterapia adyuvante, la cual reduce la recurrencia vaginal **(NE IA)** ^[4,5,24].

El resto de las pacientes de grupo de riesgo intermedio con carcinoma endometrial tipo I (**estadio I con LVSI+ independientemente del grado e invasión miometrial, IB G3, IB G1-2 con factores de mal pronóstico y estadio II**) deberán recibir como tratamiento adyuvante radioterapia externa **(NE IB)** ^[4,24] y braquiterapia vaginal **(NE IIB)** ^[24]. Se puede valorar añadir quimioterapia secuencial ante factores de mal pronóstico o alto grado histológico (G3) **(NE IIC)** ^[24].

Las pacientes con cáncer endometrial tipo II-no endometroide estadio IA tras el tratamiento quirúrgico deben recibir tratamiento adyuvante braquiterapia vaginal **(NE IA)** ^[24] +/- quimioterapia **(NE IIA-NCCN)** ^[4].

- **TRATAMIENTO NEOADYUVANTE y/o ADYUVANTE DEL GRUPO DE ALTO RIESGO**

Las pacientes con metástasis a distancia son tributarias de tratamiento neoadyuvante y se debe valorar la terapia con quimioterapia sistémica +/- braquiterapia +/- radioterapia

externa **(NE IIA-NCCN)** [4,5]. Si hay una buena respuesta, se puede plantear un abordaje quirúrgico **(NE IVC)** [24].

El resto de las pacientes, tras el tratamiento quirúrgico o citorreducción tumoral, está indicado que reciban como terapia adyuvante la combinación de quimioterapia y radioterapia externa **(NE IA)** [24].

Los casos de cáncer endometrial tipo II – no endometroide deben tratarse con una combinación de quimioterapia y radioterapia externa **(NE IA)** [24] y valorar la adición de braquiterapia **(NE IIA)** [5].

4.9.3 TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DESEO GENÉSICO

Alrededor de un 5-6% de las neoplasias endometriales se diagnostican entre los 35 y 44 años [5], es decir, en mujeres premenopáusicas con posible deseo genésico. A estas pacientes se les puede ofrecer un tratamiento conservador únicamente si:

- Tienen un fuerte deseo genésico
- Presentan un adenocarcinoma tipo endometrial grado 1 confirmado por anatomía patológica, limitada al endometrio (objetivado por RMN o EcoTV) y ausencia de enfermedad extrauterina y de factores de riesgo genéticos **(NE IIA - NCCN)** [4,5].

El tratamiento conservador se basará en terapia continua con progestágenos: acetato de megestrol (160-320mg/día), medroxipogreserona (400-600 mg/día) o DIU de levonogestrel. **(NE IVB)** [4,5,24].

Se deberá realizar una evaluación endometrial cada 3-6 meses, basada en control por imagen y biopsia por histeroscopia **(NE IVB)** [24]. Si a los 6 meses:

- No ha habido respuesta al tratamiento conservador se procederá al tratamiento quirúrgico estándar.
- Ha habido una respuesta completa se debe buscar el embarazo si la paciente así lo desea. Si prefiere retrasar la gestación, se debe mantener el tratamiento continuado con progestágenos y los controles periódicos; si recidivara, se procedería al tratamiento quirúrgico.

Tras lograr el deseo genésico de la paciente no se debe demorar el tratamiento estándar: histerectomía total y salpinguectomía bilateral, pudiéndose individualizar la resección ovárica. **(IVB)** [4,5,24,27].

4.9.4 TRATAMIENTO DE PACIENTES NO APTAS A CIRUGÍA

Las pacientes no aptas al tratamiento quirúrgico pueden serlo por varios motivos, que se resumen en dos:

- No aptas por su estado basal y comorbilidades, con alto riesgo preoperatorio.
- No aptas por el tamaño tumoral, que contraindica la cirugía. En estos casos el tratamiento neoadyuvante tiene la finalidad de reducir el tamaño tumoral y posteriormente realizar el abordaje quirúrgico.

Las pacientes con un **carcinoma endometrial tipo I estadio IA/B de bajo grado** deben recibir braquiterapia vaginal como tratamiento **(NE IIB)** ^[24,27].

Las pacientes con un **carcinoma endometrial tipo I, estadio I G3 y II** recibirán radioterapia externa y braquiterapia, valorando de manera individual la adición de quimioterapia **(NE IIA-NCCN)** ^[4]

En los tumores endometriales tipo I en **estadios más avanzados (III y IV)** distinguimos entre:

- Enfermedad locorregional: recibirán radioterapia, braquiterapia vaginal **(NE IIB)** ^[24] y valorar la adición de quimioterapia **(NE IIA-NCCN)** ^[4].
- Metástasis a distancia: se les trata con quimioterapia y se puede añadir radioterapia externa dependiendo de la respuesta al tratamiento sistémico **(NE IIA-NCCN)** ^[4,5].

A las pacientes no aptas a tratamiento radioterápico se les puede ofertar tratamiento hormonal paliativo **(NE IVB)** ^[5,24]. Las pautas farmacológicas que se pueden utilizar son:

- Acetato de megestrol 160mg/día
- Acetato de medroxiprogesterona 200mg/día
- Alternativa: tamoxifeno 20mg/día o inhibidores de la aromatasa como el letrozol 2,5mg/día ^[5].

En los casos de **carcinomas endometriales tipo II**, el esquema terapéutico es el mismo que el de la enfermedad en estadios avanzados, es decir, radioterapia externa y braquiterapia, valorando la adición de quimioterapia **(NE IIA-NCCN)** ^[4].

Si estas pacientes no responden a la terapia sistémica y el tamaño tumoral lo permite, así como las condiciones de la paciente, se les puede ofrecer la realización de una histerectomía con doble salpingooforectomía **(NE IVC)** ^[17, 24].

4.10. SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE TRATADA ^[4,5,24,30]

Para el seguimiento de las pacientes tratadas se debe incluir en el grupo de bajo riesgo al estadio IB de bajo grado. El resto de los grupos de riesgo se mantienen igual que al momento del diagnóstico.

- **Carcinoma Endometrial de Bajo Riesgo** (Incluye: Estadio IA G1-G2 y IB G1-G2)
Durante los primeros 2 años se visitan a las pacientes cada 6 meses. A partir del tercer año, visitas anuales hasta los 5 años y ALTA. Posteriormente se realizarán controles rutinarios por el médico de atención primaria.

Los controles están a cargo de ginecología oncológica +/- Oncología radioterápica (Estadio IB).

*Marcadores Tumorales (Ca125/HE4): sólo si elevados al diagnóstico y/o clínica sugestiva de recidiva.

- **Carcinoma Endometrial de Riesgo Intermedio y Alto Riesgo** (Incluye: G3, seroso o estadio \geq II)

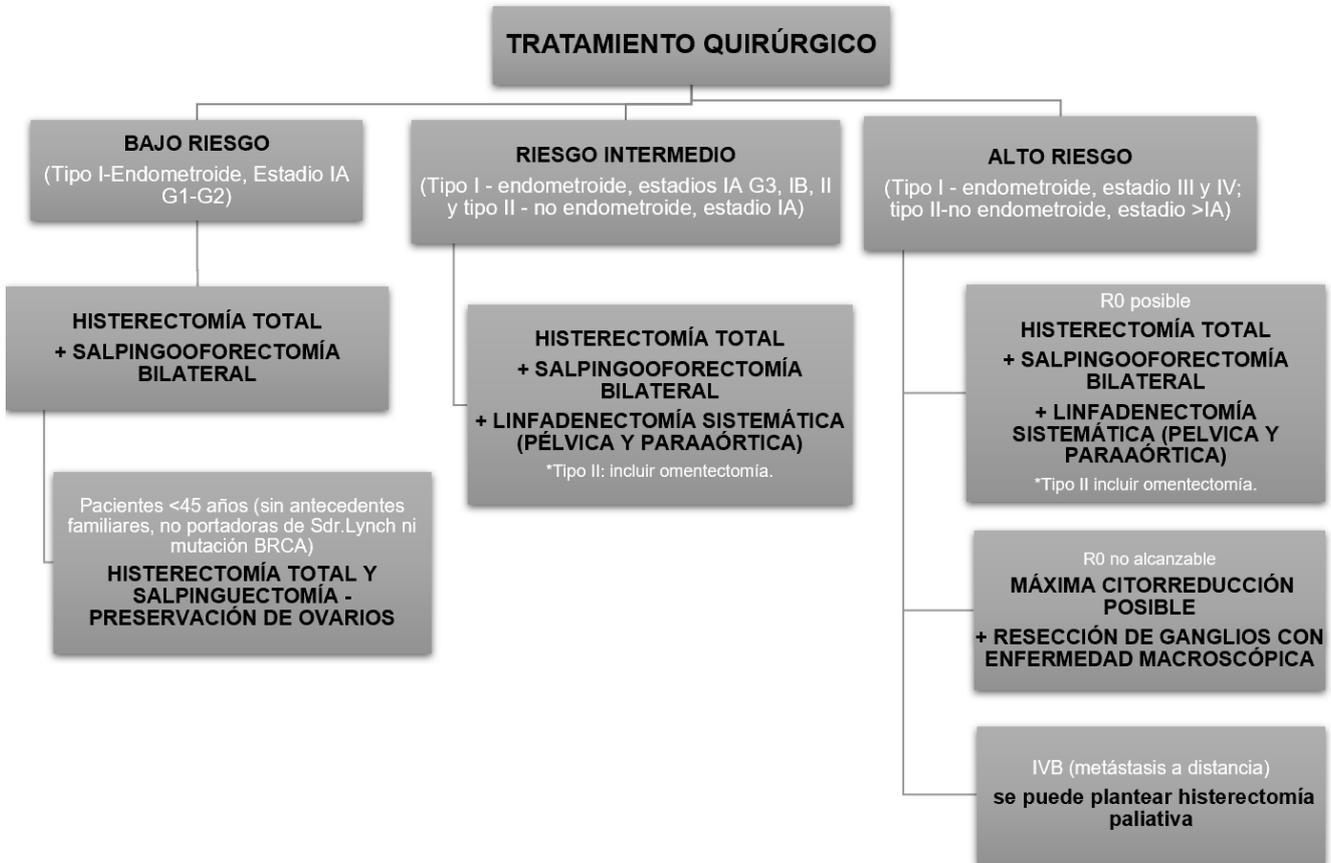
Durante los primeros 2 años se visitan a las pacientes cada 3 meses. A partir del tercer año, visitas semestrales hasta los 5 años y hasta el décimo año visitas anuales y ALTA. Posteriormente se realizarán controles rutinarios por el médico de atención primaria.

Los controles están a cargo de ginecología oncológica, oncología médica y oncología radioterápica.

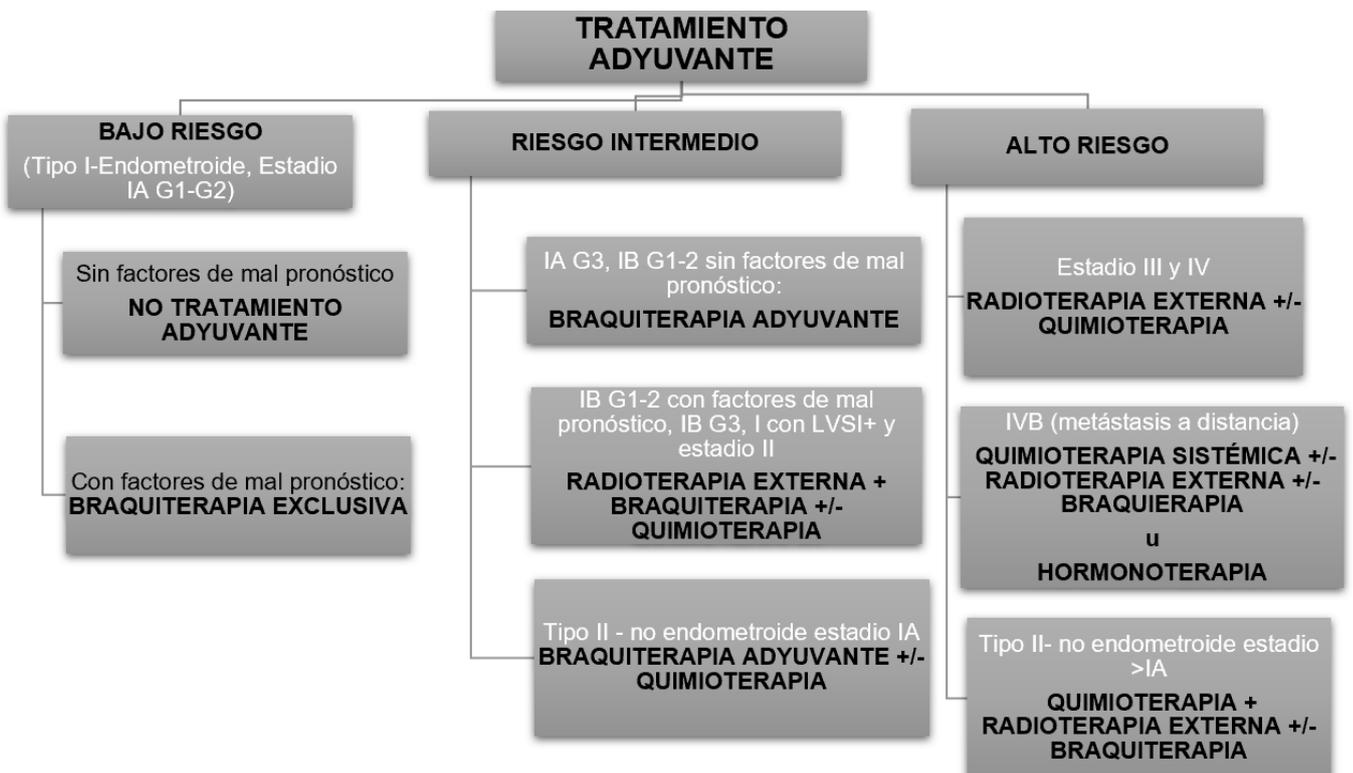
*Marcadores Tumorales (Ca125/HE4): sólo si elevados al diagnóstico y/o clínica sugestiva de recidiva.

5. ANEXOS

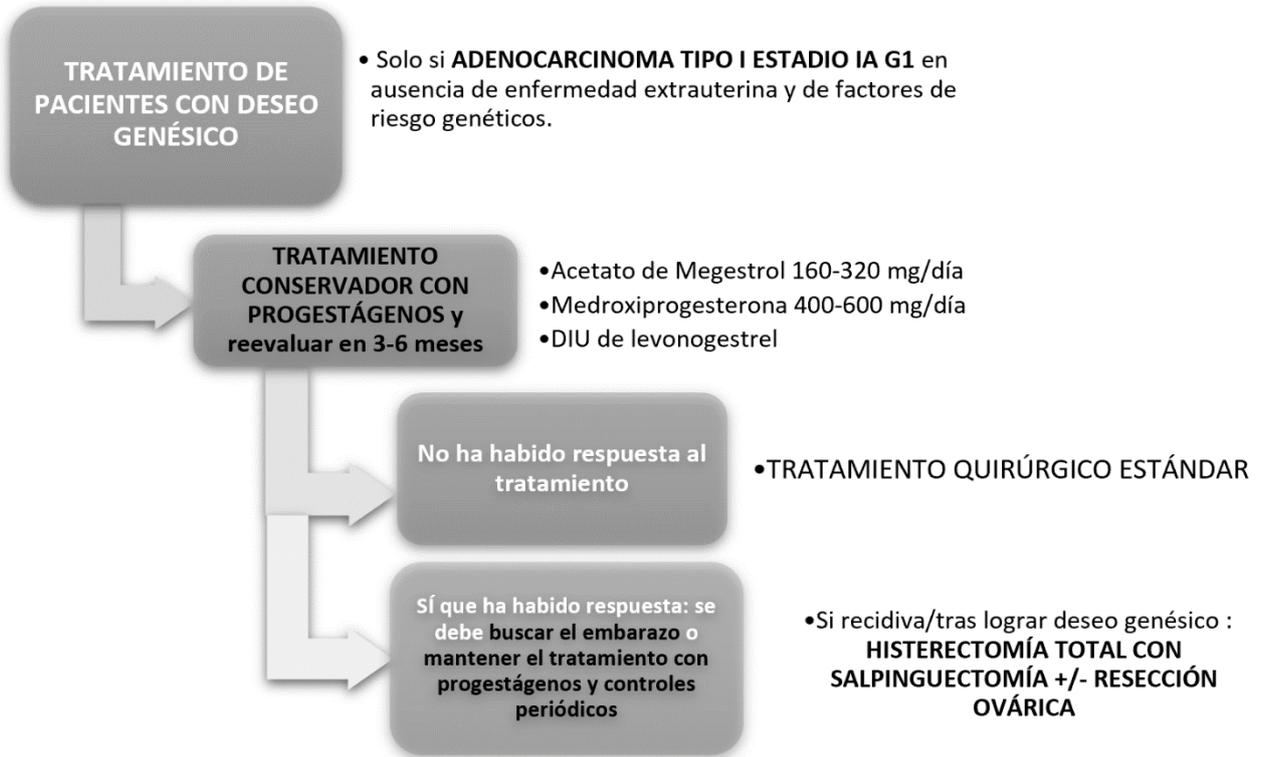
5.1. ANEXO I. ESQUEMAS TERAPÉUTICOS



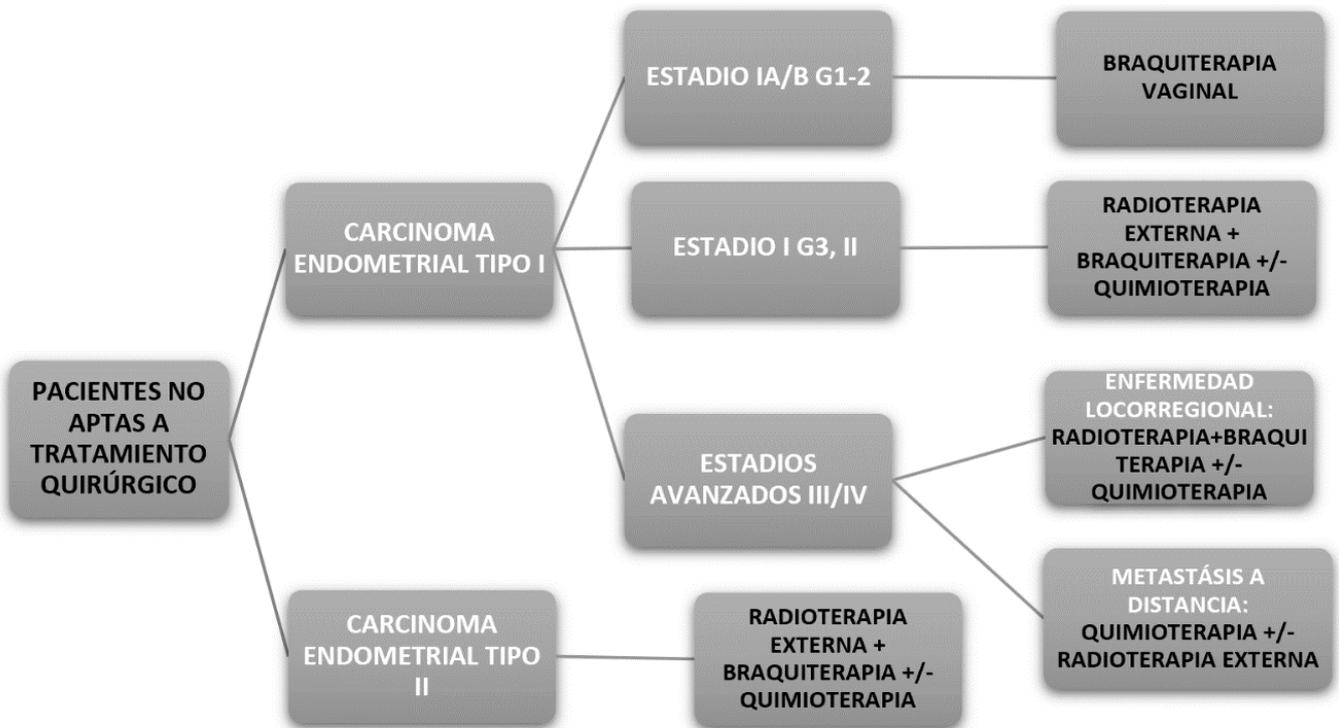
- **ESQUEMA DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE**



• **ESQUEMA TRATAMIENTO PACIENTE CON DESEO GENÉSICO**



• **ESQUEMA TRATAMIENTO PACIENTE NO APTA A CIRUGÍA**



5.2. ANEXO II: NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Anexo 1. CLASIFICACIÓN DE RECOMENDACIONES EN FUNCIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA DISPONIBLE

CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES EN FUNCIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA DISPONIBLE	
I	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado, con buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgos) o de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados sin heterogeneidad.
II	La evidencia científica procede de pequeños ensayos clínicos aleatorizados o grandes ensayos clínicos con sospecha de sesgos (menor calidad metodológica) o metaanálisis de estos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada.
III	La evidencia científica procede de estudios de cohortes prospectivos.
IV	La evidencia científica procede de estudios de cohortes retrospectivos o estudios de casos y controles.
V	Estudios sin grupo de control, opiniones de expertos, informes de casos aislados.

Anexo 2: GRADOS DE RECOMENDACIÓN

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	
A	Fuerte evidencia de la eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado.
B	Fuerte o moderada evidencia de la eficacia, pero con beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	Evidencia insuficiente de la eficacia o el beneficio no supera el riesgo o las desventajas (efectos adversos, costes...), opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o por resultados adversos, generalmente no recomendado.
E	Fuerte evidencia en contra de la eficacia o por resultados adversos, nunca recomendado.

Anexo 3: CATEGORÍAS DE EVIDENCIA Y CONSENSO DE LA NCCN

CATEGORÍAS DE EVIDENCIA Y CONSENSO DE LA NCCN	
1	Basada en alto nivel de evidencia, hay consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.
2A	Basada en bajo nivel de evidencia, hay consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.
2B	Basada en bajo nivel de evidencia, hay consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada.
3	Basada en cualquier nivel de evidencia, hay gran desacuerdo de la NCCN de que la intervención es apropiada.

5.3. ANEXO III: TABLA COMPARATIVA DE LAS PRINCIPALES ONCOGUÍAS

En estas tablas se recogen gran parte de las recomendaciones de las diferentes oncoguías utilizadas, a partir de las cuales se han redactado la mayoría de las indicaciones recogidas de este protocolo.

	CONFERENCIA ESMO-ESGO- ESTRO 2020	NCCN	SEGO	BGCS	DGGG
RECOMENDACIONES GENERALES TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	<p>2A Tratamiento estándar: histerectomía con salpingooforectomía sin cuello vaginal.</p> <p>1A En todas las pacientes se debe realizar una cirugía mínimamente invasiva (incluido las de alto riesgo). 3B La existencia metástasis extrauterinas (exceptuando a nivel ganglionar) puede ser una contraindicación relativa para una cirugía mínimamente invasiva.</p> <p>3B Se debe extraer en bloque, evitando la morcelación o fragmentación tumoral.</p> <p>4A En carcinoma tipo I estadio II se puede hacer la histerectomía radical, pero solo para lograr márgenes libres.</p> <p>2A Si se utiliza la detección del ganglio centinela se debe utilizar verde de indocianina y seguir el protocolo.</p> <p>4B Tumor tipo II se debe realizar también omentectomía, aunque se puede omitir en el de células claras.</p>	<p>(todas las recomendaciones son 2A, a excepción de que indique lo contrario)</p> <p>LVS1+ es un factor pronóstico independiente para recurrencia pélvica, metástasis a distancia y supervivencia total.</p> <p>Se debe extraer en bloque, evitando la morcelación o fragmentación tumoral.</p> <p>La cirugía mínimamente invasiva se prefiere en pacientes con enfermedad confinada en el útero (disminuye el riesgo de infección de la herida quirúrgica, tromboembolismo venoso, estancia hospitalaria y de transfusión sin afectar al resultado).</p> <p>En el tumor endometrial tipo II se recomienda tomar una citología peritoneal y evaluar todo el abdomen; además de incluir la biopsia del omento.</p>	<p>Se ha utilizado para desarrollar la oncoguía el método AGREE y el sistema GRADE.</p> <p>E.A-R.F En todos los estadios está en discusión la linfadenectomía sistemática, no tiene valor terapéutico en estadios iniciales.</p> <p>Si la linfadenectomía pélvica es negativa, existe un riesgo inferior del 3% de que haya afectación ganglionar aorto-cava. Si se hace la linfadenectomía aorto-cava, se debe explorar hasta el cruce de la vena renal izquierda desde el territorio supramesentérico.</p>	<p>A La cirugía mínimamente invasiva disminuye la estancia hospitalaria y la morbilidad postoperatoria, siendo el método más coste/efectivo.</p> <p>C La cirugía robótica ha demostrado ser no-inferior a la laparoscopia (principalmente en pacientes obesas)</p> <p>*TH-BSO = histerectomía total + salpingooforectomía bilateral.</p>	<p>EC La determinación del ganglio centinela se recomienda únicamente en estudios.</p>

<p>BAJO RIESGO IA G1-2</p>	<p>2A No se debe realizar la linfadenectomía sistemática. Se puede plantear detectar el ganglio centinela.</p> <p>4A Solo en pacientes menores de 45 años con estadio IA de bajo grado se puede plantear la 4B histerectomía con salpinguectomía preservando los ovarios (solo si no tiene antecedentes familiares de cáncer de ovario o factores de riesgo como síndrome de Lynch o mutación BCRA+)</p>	<p>Se puede plantear detectar el ganglio centinela en enfermedad confinada en el útero (estadio I), siempre siguiendo el protocolo y marcándolo con verde de indocianina.</p>	<p>E.A-R.F La base del tratamiento del tumor de endometrio es la histerectomía extrafascial con doble anexectomía</p> <p>E.A-R.F No se recomienda en el estadio I la histerectomía radical.</p> <p>No linfadenectomía.</p>	<p>A No se recomienda la linfadenectomía sistemática en pacientes de bajo riesgo</p> <p>B Se necesita más evidencia, pero el ganglio centinela parece ser un buen método de diagnóstico con buena relación diagnóstico/morbilidad.</p>	<p>3A Tratamiento quirúrgico: histerectomía y BSO. En premenopáusicas se pueden preservar los ovarios (EC)</p> <p>3A No realizar linfadenectomía pélvica sistemática.</p>
<p>RIESGO INTERMEDIO IA G3,IB G1-2, TIPO II - IA</p>	<p>2A No se debe realizar la linfadenectomía sistemática. Se puede plantear hacer ganglio centinela.</p>	<p>Se puede plantear detectar el ganglio centinela en enfermedad confinada en el útero (estadio I), siempre siguiendo el protocolo y marcándolo con verde de indocianina.</p> <p>Tipo II estadio 1A: TH-BSO y estadiaje quirúrgico.</p>	<p>E.B-R.F Indicada la linfadenctomía pélvica, aorto-cava opcional.</p> <p>En el estadio 1A G3 se hace linfadenectomía total.</p> <p>E.A-R.F TIPO II siempre debe incluir la omentectomía y biopsia peritoneal.</p>	<p>A No se recomienda la linfadenectomía sistemática en pacientes de bajo riesgo (IB grado 1-2)</p>	<p>04 Se podría realizar linfadenectomía sistemática.</p>

<p>RIESGO ALTO-INTERMEDIO I G1-2 LVSI +, IB G3,II</p>	<p>Es obligado biopsiar ganglios. 3B En los estadios I y II es una alternativa la detección del ganglio centinela. Si no se detecta el ganglio centinela, se debe realizar linfadenectomía sistemática: pélvica y para-aórtica; especialmente indicada la extirpación de ganglios aumentados de tamaño.</p>	<p>En el estadio II se puede realizar una histerectomía total o radical (únicamente para lograr márgenes libres) junto a salpingooforectomía total y estadiaje quirúrgico.</p>	<p>E.A-R.F Cirugía de estadificación completa: histerectomía total y anexectomía bilateral junto con linfadenectomía pélvica y aorto- cava</p> <p>Opcional: E.M-R.F histerectomía radical para lograr márgenes libres en el estadio II.</p>	<p>B En el estadio II se puede realizar histerectomía radical como alternativa a TH pero solo para lograr márgenes libres.</p>	<p>B4 Se debe realizar linfadenectomía sistemática.</p> <p>EC si hay LVSI+ puede hacerse linfadenectomía sistemática, aunque no haya otros factores de riesgo.</p>
<p>RIESGO ALTO III Y IV A; Tipo II (>IA)</p>	<p>3B Se debe realizar la linfadenectomía sistemática: pélvica y para-aórtica (4B si los ganglios pélvicos son positivos en el diagnóstico intraoperatorio (no disponible en el HGUCS) se puede obviar la linfadenectomía paraaortica. Pero sí que se deben extirpar los ganglios aumentados de tamaño). 4B En el estadio III y IV muy avanzados (incluyendo carcinosarcoma) se debe realizar la máxima citorreducción quirúrgica, tratando de lograr la resección completa del tumor macroscópico. También se debe realizar la resección de los ganglios con enfermedad</p>	<p>Enfermedad extrauterina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Confinada al abdomen/pélvica → TH-BSO + estadiaje quirúrgico o si no es posible máxima citorreducción. - Metástasis a distancia: QT+/-EBRT+/-BRT - Considerar TH-BSO paliativa. <p>Tipo II: TH-BSO y estadiaje quirúrgico o máxima citorreducción en caso de que no se logre la resección radical del tumor.</p>	<p>E.M-R.F Estadio III: realizar la máxima citorreducción quirúrgica y si es posible histerectomía total + BSO y linfadenectomía completa.</p> <p>Las pacientes con un tumor estadio IVB no son candidatas a una cirugía radical y se puede valorar histerectomía paliativa.</p>	<p>Estadio III y IV: C Se debe completar la máxima resección tumoral en pacientes aptos para cirugía (<i>aunque poca evidencia de que mejore el pronóstico</i>). Como tratamiento paliativo puede plantearse la citorreducción quirúrgica.</p> <p>B Se debe realizar linfadenectomía sistemática y C resección completa de ganglios con enfermedad macroscópica.</p>	<p>B4 Se debe realizar linfadenectomía sistemática</p> <p>04 en tumores avanzados se debe realizar la máxima citorreducción quirúrgica posible.</p>

	macroscópica (no realizar linfadenectomía sistemática de nódulos no agrandados/sospechosos, no tiene valor terapéutico)			Tipo II no endometrial C G3 y tipo no endometrial: se debe realizar el estadiaje quirúrgico incluyendo linfadenectomía pélvica y para-aórtica y biopsia del omento. Se recomienda incluirlos en ensayos clínicos donde se valore linfadenectomía vs. Ganglio centinela.	
PACIENTES NO APTA A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	<p>2B Si es de bajo grado: solo braquiterapia. Si es de alto grado o con gran invasión miometrial: radioterapia externa + braquiterapia.</p> <p>4B Si no son aptos a tratamiento con radioterapia, se puede considerar el tratamiento hormonal.</p> <p>Si se trata de una enfermedad irreseccable puede intentarse (decisión individualizada del equipo multidisciplinar):</p> <ul style="list-style-type: none"> - EBRT definitiva + BT - QT antes de la cirugía - QT antes de EBRT definitiva. 	<p>Estadio I: EBRT +/- braquiterapia o considerar tratamiento hormonal en algunas pacientes.</p> <p>Estadio II: EBRT + braquiterapia +/- QT (si acaba siendo operable, realizar abordaje quirúrgico)</p> <p>Estadio 3-4:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad locorregional: EBRT +/- braquiterapia +/- QT. - Metástasis a distancia: QT +/- RT <p>Tipo II: EBRT +/- braquiterapia +/- QT</p>	<p>E.M-R.F Estadio IVB se puede plantear QT paliativa.</p> <p>E.M-R.F El tratamiento hormonal con gestágenos es una opción en paciente inoperable, que no desea cirugía o como tratamiento de la recidiva → acetato de megestrol o de medroxiprogesterona; tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa</p> <p>E.M-R.F Tipo II: QT neoadyuvante y cirugía de intervalo.</p>	<p>D se puede hacer: histerectomía vaginal, radioterapia pélvica definitiva o manejo conservador con progestágenos</p> <p>D La histerectomía vaginal puede ser una opción paliativa en pacientes con tipo no endometrial que no responden a otros manejos. Otra opción es QT neoadyuvante y cirugía reductora si es de estadio avanzado</p>	<p>Estadio I: braquiterapia</p> <p>Resto de estadios: RTE + braquiterapia.</p>

PACIENTES CON DESEO GENÉSICO	<p>Solo indicada en pacientes con carcinoma tipo I grado IA sin invasión miometrial y sin factores de riesgo genéticos.</p> <p>3B se puede hacer una resección por histeroscopia antes del tratamiento definitivo.</p> <p>4B Tratamiento hormonal con: acetato de medroxiprogesterona (400-600mg/d) o acetato de megestrol (160-320) o DIU con progestágenos orales +/- análogos de GnRH.</p> <p>4B Cada 3-4 meses realizar control con imagen y biopsia por histeroscopia. Si a los 6 meses no hay respuesta realizar el tratamiento estándar. Si responden y quieren retrasar el embarazo, continuar tratamiento hormonal y una vez cumplido su deseo genésico, se debe realizar el tratamiento estándar (TH+BSO).</p>	<p>Solo es una opción en el carcinoma tipo endometrial grado 1 confirmado por AP, enfermedad limitada al endometrio en MRI o ECO, ausencia de enfermedad sospechosa o metástasis, y sin contraindicaciones para tratamiento médico o embarazo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento continuado con terapia basada en progestágenos: megestrol o medroxiprogesterona o DIU levonogestrel. <p>Evaluación endometrial cada 3-6 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta completa a los 6 meses: embarazo y control cada 6 meses. Si aun no desea el embarazo, se puede considerar continuar con tratamiento conservador. - Si no hay respuesta a los 6-12 meses: TH/BSO. 	<p>5-6% de los tumores de endometrio se diagnostican entre los 35-44 años y solo se ofertará el tratamiento conservador a pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fuerte deseo genésico - Carcinoma G1 sin infiltración miometrial (IA). <p>Tratamiento con progestágenos de forma continuada (Acetato de Megestrol, DIU de levonogestrel o Acetato de Medroxiprogesterona)</p> <p>Si persistencia de enfermedad tras 9-12 meses de tratamiento conservador o recidiva durante el seguimiento → histerectomía +/- anexectomía bilateral (decisión individualizada)</p>	<p>C A corto plazo es seguro el manejo conservador en pacientes seleccionadas con tipo 1 grado 1 estadio 1A con mínima invasión miometrial.</p>	<p>EC Solo se puede ofertar en estadio IA G1 sin invasión miometrial y que exprese receptores de progesterona y el tratamiento consiste en acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol o DIU de levonogestrel de forma continuada.</p> <p>EC Tras 6 meses en tratamiento revalorar y si está en remisión se debe buscar el embarazo o continuar con tratamiento conservador. Tras embarazo, A4 proceder al tratamiento estándar quirúrgico. Si no ha respondido al tratamiento, se debe proceder al tratamiento estándar quirúrgico.</p>
-------------------------------------	---	---	--	--	--

	CONFERENCIA ESMO-ESGO- ESTRO 2020	NCCN	SEGO	BGCS	DGGG
TRATAMIENTO ADYUVANTE	<p>Abreviaturas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - QT: quimioterapia. - RTE: radioterapia externa - BT: braquiterapia - FR: factores de riesgo 	<p>(todas las recomendaciones son 2A, a excepción de que indique lo contrario)</p> <p>Quimioterapia (QT): principalmente se usa carboplatin-paclitaxel (doxorubicina tiene una mayor toxicidad)</p> <p>Factores de alto riesgo: grado 2-3, invasión profunda, LVSI +, edad avanzada.</p>	<p>Factores de alto riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad >60 - Tamaño tumoral > 2cm - LVSI + - Afectación del tercio inferior del útero. 		
BAJO RIESGO IA G1-2	<p>1A No se recomienda tratamiento adyuvante.</p> <p>Si se conoce el tipo molecular (todavía no disponible en HGUCS):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3A: Estadio 1 y 2, de bajo riesgo con mutación POLE: no se recomienda tratamiento adyuvante. - 4C estadio 3-4A con mutación POLE: no está clara la omisión de tratamiento adyuvante. 	<p>Estadio IA G1-2: Observación Si LVSI +/- mayor de 60 → braquiterapia vaginal.</p>	<p>E.A-R.F Sin factores de alto riesgo no añadir tratamiento adyuvante.</p>		<p>B1 No se recomienda ni braquiterapia ni RTE. (Tampoco QT EC)</p>

<p>RIESGO INTERMEDIO IA G3, IB G1-2, TIPO II - IA</p>	<p>1A Se debe administrar braquiterapia adyuvante, reduce la recurrencia vaginal.</p> <p>3C Carcinomas con mutación p53 sin invasión miometrial o limitadas a un pólipo, normalmente no se recomienda la radioterapia adyuvante.</p>	<p>Estadio IA G3: se prefiere la braquiterapia vaginal. Se puede plantear la observación si no hay mioinvasión.</p> <p>2B EBRT únicamente si es de riesgo alto-intermedio</p> <p>Estadio IB G1: braquiterapia vaginal; considerar observación si no hay otros factores de riesgo.</p> <p>Estadio IB G2: braquiterapia vaginal; considerar EBRT si factores de riesgo. Considerar observación si no hay otros factores de riesgo.</p> <p>Tipo II estadio IA: se prefiere la administración de QT+BT o EBRT +/- BT o 2B únicamente BT en casos seleccionados con enfermedad no invasiva (pacientes seleccionados sin enfermedad residual de carcinoma serosos o de células claras).</p>	<p>E.A-R.F IA G3/G1-2 con FR: BT exclusiva</p> <p>E.A-R.F IB G1-G2 sin FR: BT exclusiva</p> <p>Tipo II estadio IA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sobre pólipo valorar seguimiento - E.M-R.F BT. 	<p>B Tipo II estadio I: se recomienda braquiterapia vaginal (la adición de EBRT no se asocia con disminución de la diseminación tumoral).</p> <p>C No hay consenso en el uso de QT adyuvante en estadio IA; si no hay enfermedad residual o está confinada a un pólipo hay muy poco riesgo de recurrencia.</p>	<p>B2 Braquiterapia</p> <p>EC en el caso del IA G3 con afectación miometrial se puede sustituir por RTE. <i>No está claro si se podrían beneficiar de QT.</i></p>
--	--	--	---	--	---

<p>RIESGO ALTO-INTERMEDIO I G1-2 LVSI +, IB G3, II</p>	<p>Si ganglios negativos (pN0 tras estadiaje quirúrgico):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2B braquiterapia adyuvante para disminuir la recurrencia vaginal - 1B EBRT si LVSI+ y para estadio 2. - 2C Se puede considerar quimioterapia adyuvante en: G3 o LVSI+. - 4C No tratamiento adyuvante puede ser una opción. 	<p>Estadio IB G3: EBRT +/- braquiterapia vaginal.</p> <p>Estadio II (G1-G3): EBRT (Preferiblemente) +/- braquiterapia vaginal +/- QT(2B)</p>	<p>E.A-R.F Estadio I G1-2 con FR y IB G3 → RTE+BT</p> <p>E.M-R.F Estadio IB G3 con FR RTE+BT y valorar QT secuencial</p> <p>E.A-R.F Estadio II G1-2 RTE+BT II G3: añadir QT secuencial</p>		<p>EC Braquiterapia. No se deben tartar con RTE</p> <p>02 pueden recibir QT.</p> <p>EC Si LVSI+ pueden tratarse con RTE en lugar de BT.</p>
<p>RIESGO ALTO III Y IV A; Tipo II (>IA)</p>	<p>1A EBRT + QT o 1B secuencia de QT y RT. 1B QT sola es una opción. 4B carcinosarcomas (tipo II) deben tratarse como un carcinoma de alto riesgo.</p>	<p>Estadio III-IV: QT +/- EBRT +/- BRAQUI</p> <p>Tipo II estadio >IA → QT +/- EBRT +/- BRAQUI.</p>	<p>E.A-R.F IIIA y IIIB RTE pélvica y BT; valorar tratamiento secuencial con QT</p> <p>E.M-R.F IIIC: QT y añadir RTE pélvica +/- aorto-cava y BT</p> <p>E.M-R.F IVA tras citorreducción: QT y valorar RTE +/- BT</p> <p>E.M-R.F Tipo II estadios I-II y III-IV sin enf. Residual: QT+RTE+BT</p>	<p>A Tipo II - No hay mejoría en la supervivencia con la combinación de cisplatino-doxorubicina + EBRT en estadio I-III sin enfermedad residual y con pobres factores pronósticos (<i>sí que mejoró el tipo I</i>). → B Sin embargo se puede considerar QT en IB, II-IV tipo II después de explicar la evidencia al paciente</p>	<p>EC RTE + B1 QT (estadio III y IV sin enfermedad residual o menor de 2cm) con carboplatin-paclitaxel.</p> <p>Tipo II 02 pueden recibir QT.</p>

5.4. PROCESO DE IMPLANTACIÓN

El presente protocolo será presentado al Comité de Tumores Ginecológicos del Hospital General Universitario de Castellón. Estará disponible su acceso para la actividad asistencial diaria tras la aprobación de la Comisión de Calidad del Hospital.

5.5. PROCESO DE MONITOREO Y EVALUACIÓN

El protocolo requiere una adecuada monitorización de los resultados para así poder realizar una correcta evaluación de su cumplimiento y éxito de cada indicación. Para ello serán evaluados, entre otros:

- El porcentaje de éxito en el estadiaje, tras su aproximación clínica y confirmación quirúrgica.
- El manejo quirúrgico aplicado según el grupo de riesgo de cada paciente.
- El tratamiento adyuvante en función del estadio y grupo de riesgo.

5.6. PROCESO DE ACTUALIZACIÓN DE LOS PROTOCOLOS

El manejo del cáncer de endometrio está en constante revisión y evolución, por lo que el presente protocolo debe ser revisado con una periodicidad anual/bianual. Se conformará un comité encargado de:

- Evaluar los resultados obtenidos desde la implantación del nuevo protocolo asistencial.
- Revisar la literatura científica más reciente. Se recomienda la revisión y actualización de:
 - o La implantación del ganglio centinela
 - o Las ventajas de conocer la clasificación molecular y su utilización para decidir el abordaje terapéutico más adecuado.

Son campos en constante crecimiento que en el momento actual requieren una mayor evidencia.

- Realizar todas las modificaciones que se consideren oportunas si la evidencia científica encontrada es de mayor poder que la contenida en el protocolo.

6. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES

Las participantes en la elaboración y redacción del presente protocolo declaran no tener intereses particulares en relación con el contenido de este.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer today [Internet]. Iarc.fr. [citado 31 de enero de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Cáncer de endometrio-útero [Internet]. Seom.org. 2020 [citado 31 de enero de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/endometrio?showall=1>
3. Mortalidad Provincial [Internet]. Iscii.es. [citado 31 de enero de 2021]. Disponible en: <http://ariadna.cne.iscii.es/MapaP/>
4. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site (Uterine Neoplasms Version 1.2021)* [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf]
5. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia [Internet]. 2017;60(3):274-302. Disponible en: https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n3/15_GAP_Endometrio.pdf
6. Emons G, Steiner E, Vordermark D, Uleer C, Bock N, Paradies K, Ortmann O, Aretz S, Mallmann P, Kurzeder C, Hagen V, van Oorschot B, Höcht S, Feyer P, Egerer G, Friedrich M, Cremer W, Prott FJ, Horn LC, Prömpeler H, Langrehr J, Leinung S, Beckmann MW, Kimmig R, Letsch A, Reinhardt M, Alt-Epping B, Kiesel L, Menke J, Gebhardt M, Steinke-Lange V, Rahner N, Lichtenegger W, Zeimet A, Hanf V, Weis J, Mueller M, Henschler U, Schmutzler RK, Meindl A, Hilpert F, Panke JE, Strnad V, Niehues C, Dauelsberg T, Niehoff P, Mayr D, Grab D, Kreißl M, Witteler R, Schorsch A, Mustea A, Petru E, Hübner J, Rose AD, Wight E, Tholen R, Bauerschmitz GJ, Fleisch M, Juhasz-Boess I, Sigurd L, Runnebaum I, Tempfer C, Nothacker MJ, Blödt S, Follmann M, Langer T, Raatz H, Wesselmann S, Erdogan S. Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Nummer 032/034-OL, April 2018) - Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Screening, Diagnosis and Hereditary Factors of Endometrial Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018 Oct;78(10):949-971. doi: 10.1055/a-0713-1218. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30364388; PMCID: PMC6195426.

7. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Chabbert-Buffet N, Boeing H, Schütze M, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Lagiou P, Palli D, Krogh V, Tumino R, Vineis P, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, Onland-Moret NC, Peeters PH, Dumeaux V, Redondo ML, Duell E, Sanchez-Cantalejo E, Arriola L, Chirlaque MD, Ardanaz E, Manjer J, Borgquist S, Lukanova A, Lundin E, Khaw KT, Wareham N, Key T, Chajes V, Rinaldi S, Slimani N, Mouw T, Gallo V, Riboli E. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2010 Jul 15;127(2):442-51. doi: 10.1002/ijc.25050. PMID: 19924816.
8. Bhatla N, Denny L. FIGO Cancer Report 2018. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:2-3. doi: 10.1002/ijgo.12608. PMID: 30306587.
9. La Prevalencia del Cáncer en España a 31-12-2020 [Internet]. Redecan.org. [citado 31 de enero de 2021]. Disponible en: https://redecan.org/redecan.org/es/REDECAN_La%20Prevalencia%20del%20C%C3%A1ncer%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2031-12-2020.pdf
10. La Supervivencia de Cáncer en España, 2002-2013 [Internet]. Redecan.org. [citado 31 de enero de 2021]. Disponible en: https://redecan.org/redecan.org/es/Informe_Supervivencia_REDECAN_2020.pdf
11. Chen YL, Wang KL, Chen MY, Yu MH, Wu CH, Ke YM, Chen YJ, Chang YY, Hsu KF, Yen MS. Risk factor analysis of coexisting endometrial carcinoma in patients with endometrial hyperplasia: a retrospective observational study of Taiwanese Gynecologic Oncology Group. *J Gynecol Oncol*. 2013 Jan;24(1):14-20. doi: 10.3802/jgo.2013.24.1.14. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23346309; PMCID: PMC3549502.
12. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, Gabra H, Paraskeva E, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK, Kyrgiou M. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer*. 2019 Oct 1;145(7):1719-1730. doi: 10.1002/ijc.31961. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30387875.

13. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014 Feb;45(1):28-36. doi: 10.1007/s12020-013-9973-3. Epub 2013 May 3. PMID: 23640372.

14. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;2012(8):CD000402. doi: 10.1002/14651858.CD000402.pub4. PMID: 22895916; PMCID: PMC7039145.

15. Sundar S, Balega J, Crosbie E, Drake A, Edmondson R, Fotopoulou C, Gallos I, Ganesan R, Gupta J, Johnson N, Kitson S, Mackintosh M, Martin-Hirsch P, Miles T, Rafii S, Reed N, Rolland P, Singh K, Sivalingam V, Walther A. BGCS uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Jun;213:71-97. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.015. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28437632.

16. Palipana D, Fomin I, Russell E, Chan B, Wong C, Chan E, Ho D, Walker G. Investigating women with postmenopausal bleeding: The utility of endometrial thickness in transvaginal ultrasound. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020 Oct;60(5):773-775. doi: 10.1111/ajo.13183. Epub 2020 May 29. PMID: 32468586.

17. Sundar S, Balega J, Crosbie E, Drake A, Edmondson R, Fotopoulou C, Gallos I, Ganesan R, Gupta J, Johnson N, Kitson S, Mackintosh M, Martin-Hirsch P, Miles T, Rafii S, Reed N, Rolland P, Singh K, Sivalingam V, Walther A. BGCS uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Jun;213:71-97. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.015. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28437632.

18. Knific T, Osredkar J, Smrkolj Š, Tonin I, Vouk K, Blejec A, Frković Grazio S, Rižner TL. Novel algorithm including CA-125, HE4 and body mass index in the diagnosis of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 Oct;147(1):126-132. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.07.130. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28735628.

19. Modarres-Gilani M, Vaezi M, Shariat M, Zamani N, Nourizadeh R. The prognostic role of preoperative serum CA125 levels in patients with advanced endometrial

- carcinoma. *Cancer Biomark.* 2017 Aug 23;20(2):135-141. doi: 10.3233/CBM-160529. PMID: 28800309.
20. Presl J, Ovesna P, Novotny Z, Vlasak P, Bouda J, Kostun J, Topolcan O, Kucera R, Bednarikova M, Weinberger V. Importance of Preoperative Knowledge of the Biomarker HE4 in Early-stage Endometrial Cancer Regarding Surgical Management. *Anticancer Res.* 2017 May;37(5):2697-2702. doi: 10.21873/anticancerres.11619. PMID: 28476847.
 21. Abbink K, Zusterzeel PL, Geurts-Moespot AJ, Herwaarden AEV, Pijnenborg JM, Sweep FC, Massuger LF. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients. *Tumour Biol.* 2018 Feb;40(2):1010428318757103. doi: 10.1177/1010428318757103. PMID: 29463191.
 22. Nikolaou M, Kourea HP, Tzelepi V, Adonakis G, Scopa CD, Tsapanos V, Kardamakis D, Kalofonos C, Decavalas G. The prognostic role of preoperative serum CA 125 levels in patients with endometrial carcinoma. *J BUON.* 2014 Jan-Mar;19(1):198-202. PMID: 24659664.
 23. Angioli R, Capriglione S, Scaletta G, Aloisi A, Miranda A, De Cicco Nardone C, Terranova C, Plotti F. The role of HE4 in endometrial cancer recurrence: how to choose the optimal follow-up program. *Tumour Biol.* 2016 Apr;37(4):4973-8. doi: 10.1007/s13277-015-4324-z. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26531723.
 24. Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann JA, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, González-Martín A, Lax SF, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell DE, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza AE, Taylor A, Westermann AM, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Matias-Guiu X. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2021 Feb 19. doi: 10.1007/s00428-020-03007-z. Epub ahead of print. PMID: 33604759.
 25. Alcázar JL, Gastón B, Navarro B, Salas R, Aranda J, Guerriero S. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review

- and meta-analysis. *J Gynecol Oncol.* 2017 Nov;28(6):e86. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e86. PMID: 29027404; PMCID: PMC5641536.
26. Endometrial cancer treatment (PDQ®)—health professional version [Internet]. Cancer.gov. 2021 [citado 23 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq#cit/section_1.17
27. Emons G, Steiner E, Vordermark D, Uleer C, Bock N, Paradies K, Ortmann O, Aretz S, Mallmann P, Kurzeder C, Hagen V, van Oorschot B, Höcht S, Feyer P, Egerer G, Friedrich M, Cremer W, Prott FJ, Horn LC, Prömpeler H, Langrehr J, Leinung S, Beckmann MW, Kimmig R, Letsch A, Reinhardt M, Alt-Epping B, Kiesel L, Menke J, Gebhardt M, Steinke-Lange V, Rahner N, Lichtenegger W, Zeimet A, Hanf V, Weis J, Mueller M, Henschler U, Schmutzler RK, Meindl A, Hilpert F, Panke JE, Strnad V, Niehues C, Dauelsberg T, Niehoff P, Mayr D, Grab D, Kreißl M, Witteler R, Schorsch A, Mustea A, Petru E, Hübner J, Rose AD, Wight E, Tholen R, Bauerschmitz GJ, Fleisch M, Juhasz-Boess I, Lax S, Runnebaum I, Tempfer C, Nothacker MJ, Blödt S, Follmann M, Langer T, Raatz H, Wesselmann S, Erdogan S. Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Number 032/034-OL, April 2018) - Part 2 with Recommendations on the Therapy and Follow-up of Endometrial Cancer, Palliative Care, Psycho-oncological/Psychosocial Care/Rehabilitation/Patient Information and Healthcare Facilities. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018 Nov;78(11):1089-1109. doi: 10.1055/a-0715-2964. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30581199; PMCID: PMC6261739.
28. Mouraz Mariana, Ferreira Cátia Sofia, Gonçalves Sónia, Martins Nuno Nogueira, Martins Francisco Nogueira. Laparoscopic Approach in Surgical Staging of Endometrial Cancer. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [Internet]. 2019 May [cited 2021 Jan 28]; 41(5):306-311. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032019000500306&lng=en. Epub June 27, 2019. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1688461>.

29. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 2;10(10):CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub4. PMID: 28968482; PMCID: PMC6485923.

30. Santaballa A, Matías-Guiu X, Redondo A, Carballo N, Gil M, Gómez C, Gorostidi M, Gutierrez M, González-Martín A. SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018 Jan;20(1):29-37. doi: 10.1007/s12094-017-1809-9. Epub 2017 Dec 13. Erratum in: *Clin Transl Oncol*. 2018 Feb 7;; PMID: 29238915; PMCID: PMC5785608.