

- [Cancer of the corpus uteri: 2021 update](#)

INFORME DE CÁNCER FIGO 2021

Acceso Abierto

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13866>

Cáncer del cuerpo uterino: actualización 2021

Martín Koskas, Frederic Amant, Mansoor Raza Mirza, Carien L. Creutzberg

Publicado por primera vez: 20 de octubre de 2021

<https://doi.org/10.1002/ijgo.13866>

INFORME DE CÁNCER FIGO 2021

Cancer of the corpus uteri: 2021 update

Resumen

El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna ginecológica más frecuente en los países de ingresos medios y altos. Aunque el pronóstico general es relativamente bueno, los cánceres de endometrio de alto grado tienden a reaparecer. Es necesario prevenir la recurrencia, ya que el pronóstico del cáncer de endometrio recurrente es sombrío. El tratamiento adaptado a la biología del tumor es la estrategia óptima para equilibrar la eficacia del tratamiento frente a la toxicidad. Dado que The Cancer Genome Atlas definió cuatro subgrupos moleculares de cánceres de endometrio, los factores moleculares se utilizan cada vez más para definir el pronóstico y el tratamiento. El tratamiento estándar consiste en histerectomía y salpingooforectomía bilateral. La linfadenectomía (y cada vez más la biopsia del ganglio centinela) permite la identificación de pacientes con ganglios linfáticos positivos que necesitan tratamiento adyuvante, incluidas la radioterapia y la quimioterapia. La terapia adyuvante se usa para pacientes en Etapa I–II con factores de alto riesgo y pacientes en Etapa III; la quimioterapia se utiliza especialmente en los cánceres no endometrioides y en los del grupo de alto peso molecular con número de copias caracterizado por Mutación *TP53*. En la enfermedad avanzada, una combinación de cirugía sin enfermedad residual y quimioterapia con o sin radioterapia da como resultado el mejor resultado. La cirugía para la enfermedad recurrente solo se recomienda en pacientes con un buen estado funcional con un intervalo libre de enfermedad relativamente largo.

1 ESCENARIO

1.1 Anatomía

1.1.1 Sitio principal

Los dos tercios superiores del útero ubicados sobre el orificio interno del útero se denominan cuerpo. Las trompas de Falopio entran en las esquinas laterales superiores de un cuerpo inverso en forma de pera. La porción del órgano muscular que está por encima de la línea que une los orificios tubouterinos se denomina fondo.

El cáncer del cuerpo del útero generalmente se conoce como cáncer de endometrio, que surge del revestimiento epitelial de la cavidad uterina. Su primera extensión local se refiere al miometrio. Los cánceres que surgen en los tejidos estromales y musculares del miometrio se denominan sarcomas uterinos y no se analizan en este resumen (se dirige a los lectores a Mbatani et al. ¹).

1.1.2 Estaciones nodales

El sistema linfático del cuerpo uterino está formado por tres troncos linfáticos principales: útero-ovárico (infundibulopélvico), parametrial y presacro. En conjunto, drenan en los ganglios hipogástricos (también conocidos como ilíacos internos), ilíacos externos, ilíacos comunes, presacros y paraaórticos. Las metástasis directas a los ganglios linfáticos paraaórticos son poco frecuentes. Esto es sorprendente dado que se ha sugerido una ruta directa de diseminación linfática desde el cuerpo del útero hasta los ganglios paraaórticos a través del ligamento infundibulopélvico a partir de estudios anatómicos y de ganglios linfáticos centinela.

1.1.3 Sitios metastásicos

La vagina, los ovarios y los pulmones son los sitios metastásicos más comunes.

1.2 Reglas para la clasificación

La estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio reemplazó la estadificación clínica por el Comité de Oncología Ginecológica de la FIGO en 1988 y se revisó nuevamente en 2009. Las reglas para la clasificación incluyen la verificación histológica de la clasificación y la extensión del tumor.

1.3 Histopatología

1.3.1 Tipos histopatológicos

La tipificación histopatológica debe realizarse utilizando la última clasificación de tumores de la OMS. ² Todos los tumores deben ser verificados microscópicamente.

Los tipos histopatológicos de los carcinomas de endometrio son ² :

- *Carcinoma endometriode: adenocarcinoma; variantes de adenocarcinoma (con diferenciación escamosa, variante secretora, variante viloglandular y variante de células ciliadas)*
- *Adenocarcinoma mucinoso*
- *Adenocarcinoma seroso*
- *Adenocarcinoma de células claras*
- *Carcinoma indiferenciado*
- *Tumores neuroendocrinos*
- *Carcinoma mixto (carcinoma compuesto por más de un tipo, con al menos un 10% de cada componente).*

Aparte de la clasificación de carcinoma endometrial, el carcinoma de endometrio comprende tumores mixtos epiteliales y mesenquimales que incluyen:

- *adenomioma*
- *Adenomioma polipoideo atípico*
- *adenofibroma*
- *adenosarcoma*
- *Carcinosarcoma: actualmente los carcinosarcomas, en los que tanto el componente epitelial como el mesenquimatoso son tumores malignos y agresivos, se consideran carcinomas metaplásicos y se tratan como carcinomas agresivos.*

Los cánceres de endometrio se han clasificado principalmente como endometrioides versus no endometrioides. Esta es una diferencia esencial, ya que los cánceres de endometrioide son la mayoría de los cánceres de endometrio, se presentan más comúnmente como enfermedad de grado 1-2 en etapa temprana, a menudo dependen de las hormonas y tienen un curso clínico más favorable. Los cánceres endometrioides de grado 3 son una entidad más mixta y tienen en general un pronóstico menos favorable. Los cánceres no endometrioides comprenden los cánceres serosos más agresivos, los cánceres de células claras y los carcinosarcomas, y estos suelen tener un mayor riesgo de diseminación temprana a distancia y presentación en una etapa más avanzada de la enfermedad.

El perfil molecular, según The Cancer Genome Atlas (TCGA), apunta hacia un cambio de paradigma de la clasificación morfológica a la molecular.³ Los estudios TCGA han identificado cuatro subgrupos moleculares caracterizados, respectivamente, por mutación *POLE* (*grupo POLE mut*), inestabilidad de microsatélites (grupo deficiente en reparación de errores de emparejamiento [MMRd]), alteraciones del número de copias somáticas elevadas (grupo tipo seroso, impulsado por mutación *TP53*, también llamado grupo p53abn) y un grupo de bajo número de copias sin una mutación conductora específica (grupo NSMP), cada uno con un pronóstico distinto.^{3,4} El *POLE* los tumores mutados, a pesar de su apariencia agresiva, tienen un pronóstico extremadamente favorable, mientras que el grupo de alto número de copias impulsado por la mutación *TP53* tiene un pronóstico desfavorable. El pronóstico de los tumores deficientes en reparación de errores de emparejamiento y aquellos sin perfil molecular específico (NSMP) es relativamente favorable, entre aquellos con tumores *POLE mut* y p53abn. Varios grupos han demostrado que los grupos moleculares TCGA se pueden identificar en tejidos incluidos en parafina y fijados en formalina (FFPE) utilizando un enfoque de marcador sustituto: marcadores inmunohistoquímicos para p53 y las proteínas de reparación de desajustes, y análisis de mutación para detectar mutaciones patógenas de *POLE*. Este enfoque ha sido validado en varias cohortes en las que los diferentes grupos TCGA tienen un pronóstico similar.⁵⁻⁹ Cabe señalar que alrededor del 3 % de los cánceres de endometrio tienen las llamadas características de clasificación múltiple, y recientemente se analizaron sus características clinicopatológicas y moleculares y el resultado, lo que respalda la clasificación de los carcinomas de endometrio MMRd-p53abn como MMRd y *POLE* carcinomas de endometrio mut-p53abn como *POLE mut*.¹⁰

Con base en este enfoque más clínico, los grupos de clasificación TCGA han mostrado una mayor relevancia pronóstica y carecen de variabilidad entre observadores en comparación con la clasificación morfológica histórica.

Esta clasificación molecular es probablemente el progreso más innovador en el campo del carcinoma de endometrio en los últimos años. La integración en la práctica diaria se está implementando tanto en guías nacionales como internacionales¹¹ y debería incorporarse en diagnósticos, protocolos de tratamiento y estudios futuros.

1.3.2 Grados histopatológicos (G)

- *GX: No se puede evaluar la nota*
- *G1: Bien diferenciado*
- *G2: Moderadamente diferenciado*

- G3: Pobre o indiferenciado.

El grado de diferenciación del adenocarcinoma es otra base para clasificar el carcinoma del cuerpo, que se agrupa de la siguiente manera:

- G1: menos del 5% de un patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular
- G2: 6%–50% de un patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular
- G3: más del 50% de un patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular.

1.3.3 Notas de clasificación patológica

Se recomienda una clasificación binaria FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), que considera los carcinomas de grado 1 y grado 2 como de bajo grado y los carcinomas de grado 3 como de alto grado.¹¹

La mayoría de los autores consideran a los carcinomas serosos y de células claras de alto grado por definición.

La clasificación de los adenocarcinomas con diferenciación escamosa se asigna de acuerdo con el grado nuclear del componente glandular.

1.4 Clasificación por etapas FIGO

La Tabla 1 muestra la clasificación de estadios FIGO actual para el cáncer del cuerpo uterino. La comparación de los grupos de etapas con la clasificación TNM se representa en la Tabla 2.

TABLA 1. Cáncer del cuerpo del útero

escenario FIGO	
yo ^{un}	Tumor confinado al cuerpo uterino
IA ^{un}	Invasión miometrial nula o inferior a la mitad
IB ^{un}	Invasión igual o superior a la mitad del miometrio
yo ^{un}	El tumor invade el estroma cervical, pero no se extiende más allá del ^{úterob}
IIIa ⁻	Extensión local y/o regional del tumor
IIIA ^{un}	El tumor invade la serosa del cuerpo uterino y/o anexos ^C
IIIB ^{un}	Compromiso vaginal y/o compromiso parametrial ^C
IIIC ^{un}	Metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos ^C
IIIC1 ^{un}	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2 ^{un}	Ganglios paraaórticos positivos con o sin ganglios linfáticos pélvicos positivos
IV ^{un}	El tumor invade la mucosa vesical y/o intestinal y/o metástasis a distancia
IVA ^a	Invasión tumoral de mucosa vesical y/o intestinal
IVB ^{un}	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales

- ^a G1, G2 o G3.
- ^b La afectación glandular endocervical solo debe considerarse como estadio I y no como estadio II.
- ^c La citología positiva debe informarse por separado sin cambiar el estadio.

TABLA 2. Cáncer del cuerpo uterino: estadificación FIGO frente a la clasificación [TNM^a](#)

Etapa FIGO	Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC)		
	T (tumor)	N (ganglios linfáticos)	M (metástasis)
yo	T1	N0	M0
I A	T1a	N0	M0
BI	T1b	N0	M0
Yo	T2	N0	M0
tercero	T3	N0–N1	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC1	T1-T3	N1	M0
IIIC2	T1-T3	N1	M0
IVA	T4	Cualquier N	M0
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

- ^a Los carcinosarcomas deben clasificarse como carcinoma.

1.4.1 Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0: sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1: metástasis de ganglios linfáticos regionales a ganglios linfáticos pélvicos
- N2: metástasis de ganglios linfáticos regionales a ganglios linfáticos paraaórticos, con o sin ganglios linfáticos pélvicos positivos.

1.4.2 Metástasis a distancia (M)

- MX: no se puede evaluar la metástasis a distancia
- M0: Sin metástasis a distancia
- M1: metástasis a distancia (incluye metástasis a los ganglios linfáticos inguinales o enfermedad intraperitoneal).

1.4.3 Reglas relacionadas con la puesta en escena

Durante la estadificación, debe medirse la distancia del tumor a la serosa. También se deben informar otras características en el informe anatomopatológico de la muestra de histerectomía. Aparte de la clasificación molecular, otras características patológicas sólidas tradicionales, como el tipo histopatológico, el grado, la invasión del miometrio y la invasión del espacio linfovascular (LVSI), son importantes para evaluar el pronóstico. También debe indicarse especialmente la presencia de LVSI, ya que los pacientes con tumores LVSI positivos tienen un pronóstico significativamente peor, especialmente si se encuentra LVSI extenso.¹² La LVSI extensa o sustancial se define por la disposición multifocal o difusa de LVSI o la presencia de células tumorales en cinco o más espacios linfovascuales, en contraste con la LVSI focal (presencia de un solo foco alrededor del tumor).^{13,14} La distinción realizada utilizando el estado de LVSI podría ser más relevante que la distinción entre los estadios IA y IB para predecir la supervivencia en el cáncer de endometrio en estadio I.¹⁵

Como mínimo, todos los ganglios linfáticos agrandados o sospechosos deben extirparse en todos los pacientes. Para pacientes de alto riesgo (grado 3, invasión miometrial profunda, extensión cervical, histología de células claras o serosas), se recomienda la linfadenectomía pélvica completa y la resección de cualquier ganglio paraaórtico agrandado.

La estadificación clínica, tal como la designó FIGO en 1971, se aplica a un pequeño porcentaje de cánceres de cuerpo que se tratan principalmente con radioterapia u hormonas debido a factores del paciente. En esos casos, se debe anotar la designación de ese sistema de clasificación.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Incidencia

El cáncer de endometrio representa el sexto trastorno maligno más común en todo el mundo. Se estima que se diagnosticaron 382 000 casos nuevos con esta neoplasia maligna en 2018.¹⁶ Los países de altos ingresos tienen una mayor incidencia de cáncer de endometrio (11,1 por 100 000 mujeres) en comparación con los países de bajos recursos (3,3 por 100 000 mujeres). Esto podría atribuirse a las altas tasas de obesidad e inactividad física, dos factores de riesgo importantes en los países de altos ingresos, y al envejecimiento de la población. Específicamente, se sabe que los niveles elevados de estrógeno son la causa más probable del aumento del riesgo de cáncer de endometrio en mujeres obesas posmenopáusicas.¹⁷ Por el contrario, la actividad física y el uso a largo plazo de la terapia continua combinada de estrógeno y progestágeno están asociados con un riesgo reducido de cáncer de endometrio.^{18,19} Curiosamente, la obesidad se asocia con una edad más temprana en el momento del diagnóstico y con cánceres de endometrio de tipo endometriode. No se observaron asociaciones similares con cánceres no endometrioides, consistentes con diferentes vías de tumorigénesis.²⁰

América del Norte y Europa tienen la incidencia más alta de cáncer de endometrio, donde es el cáncer más frecuente del tracto genital femenino y el quinto sitio más común en mujeres después del cáncer de mama, pulmón, colorrectal y piel no basal.^{dieciséis}

Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, la tasa de incidencia del cáncer de endometrio está aumentando rápidamente y se estima que aumentará en más del 50 % en todo el mundo para 2040.²¹ Se ha informado que las tasas de incidencia tienen una tendencia creciente en los EE. UU. y países europeos desde alrededor de 2000.²² Los dos factores principales que contribuyen a un aumento en la incidencia de cáncer de endometrio en países de altos ingresos son una mayor prevalencia de obesidad y una mayor esperanza de vida. Otros determinantes, como la disminución generalizada en el uso de la terapia hormonal menopáusica con estrógeno más progestina, también se han propuesto como la causa del aumento de las tasas de incidencia de cáncer de endometrio en América del Norte.²³

Las tasas de mortalidad por cáncer de endometrio mostraron una disminución en la mayoría de los estados miembros de la Unión Europea entre las mujeres nacidas antes de 1940. Se ha

sugerido que la mejora del tratamiento del cáncer y el acceso a la atención médica contribuyen a esta disminución de la mortalidad por cáncer. ²⁴

Por el contrario, se encontró que la mortalidad causada por el cáncer de endometrio es más alta entre las mujeres de nivel socioeconómico bajo, ²⁵ posiblemente debido a la reducción de la atención basada en la evidencia. ²⁶

2.2 Fisiopatología

La investigación del cáncer de endometrio ha cobrado cierto impulso en los últimos años y los conocimientos obtenidos de esos estudios tienen implicaciones significativas en la clínica. El adenocarcinoma endometriode progresa a través de una fase premaligna de neoplasia endometrial intraepitelial en una gran proporción de casos, como hiperplasia con atipia. ²⁷ La mayoría de los carcinomas de endometrio surgen como resultado de una secuencia de mutaciones de ADN somático, como *PTEN*, genes de reparación de errores de emparejamiento y mutaciones de *TP53*. Se ha demostrado que las mutaciones en el supresor de tumores *TP53* desempeñan un papel fundamental en el cáncer de endometrio seroso. ²⁸ Cabe señalar que la amplificación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y la deficiencia de reparación homóloga también se encuentran con frecuencia en este grupo. ^{29, 30}

Dentro del subgrupo de cánceres deficientes en la reparación de errores de emparejamiento, la causa más frecuente de pérdida de expresión de uno o más de los genes de reparación de errores de emparejamiento es la hipermetilación del promotor *MLH1*, y otros cánceres MMRd son causados por golpes somáticos dobles. El síndrome de Lynch, una mutación de la línea germinal de uno de los genes de reparación de errores de emparejamiento, se encuentra en el 3 % de todos los cánceres de endometrio y en el 10 % de aquellos con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento. ³¹

2.3 Diagnóstico

La utilidad de la detección del cáncer de endometrio debe considerarse solo en poblaciones de alto riesgo. ³² La ecografía transvaginal es una posible prueba de detección, ya que es razonablemente sensible y específica. Se puede considerar la detección para grupos de alto riesgo, como aquellos con síndrome de Lynch tipo 2 con deseo de preservación de la fertilidad, antes de tomar la decisión de histerectomía profiláctica a una edad posterior. En estos casos, la vigilancia endometrial se realiza mediante biopsia por aspiración y ecografía transvaginal a partir de los 35 años (anualmente hasta la histerectomía). La cirugía profiláctica (histerectomía y salpingooforectomía bilateral), preferiblemente con un abordaje mínimamente invasivo, debe ser discutida a partir de los 40 años como una opción para las portadoras de la mutación del síndrome de Lynch tipo 2 para prevenir el cáncer de endometrio y ovario. ¹¹

Después del examen físico y pélvico, la primera prueba para evaluar signos de cáncer de endometrio es la ecografía transvaginal, una primera prueba eficaz con un alto valor predictivo negativo cuando el grosor del endometrio es inferior a 5 mm. ³³ En concreto, se ha demostrado que la combinación de ecografía transvaginal con biopsias endometriales obtenidas mediante legrado tiene un valor predictivo negativo del 96 %. Cuando se requiere una biopsia, esta se puede obtener generalmente como un procedimiento de oficina utilizando una serie de instrumentos desechables desarrollados para este propósito. En pacientes con incertidumbre diagnóstica se puede realizar histeroscopia, y con instrumentos flexibles también se puede realizar sin recurrir a la anestesia general. Sin embargo, el papel pronóstico de las células que se lavan transtubalmente durante la histeroscopia sigue siendo incierto. La anestesia puede ser necesaria en casos de estenosis cervical o si la tolerancia del paciente no permite un procedimiento en el consultorio. Las personas cuyo examen pélvico no es satisfactorio también pueden evaluarse con ecografía transvaginal o abdominal para descartar patología anexial concomitante.

Después de un diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma endometrial, es necesario evaluar otros factores. Estos incluyen la extensión local del tumor, evidencia de enfermedad metastásica, así como el riesgo perioperatorio.

El informe de patología del muestreo endometrial debe indicar al menos el tipo de tumor y el grado de la lesión. En general, solo hay un acuerdo moderado sobre el grado del tumor entre la muestra endometrial preoperatoria y el diagnóstico final, con el acuerdo más bajo para los carcinomas de grado 2, ya que el grado depende del porcentaje de crecimiento sólido que se puede evaluar mejor en la muestra uterina final. La concordancia entre la biopsia histeroscópica y el diagnóstico final es mayor que para la dilatación y el legrado; sin embargo, no es significativamente mayor que para la biopsia de endometrio en el consultorio.³⁴

La bioquímica completa (pruebas de función renal y hepática) y el hemograma también representan pruebas de rutina en el diagnóstico de cánceres de cuerpo uterino. A menudo se realiza una radiografía de tórax, ya que es un examen universalmente disponible y de bajo costo y las consecuencias de detectar metástasis pulmonares, aunque raras en la enfermedad en etapa temprana, son significativas. El suero CA125 puede ser valioso en la enfermedad avanzada para el seguimiento. La evaluación de metástasis es particularmente útil en pacientes con sospecha de enfermedad avanzada, histología no endometriode y, por ejemplo, en caso de pruebas de función hepática anormales. En pacientes de alto riesgo, las imágenes basadas en CT del tórax, el abdomen y la pelvis o PET-CT pueden ayudar a determinar el abordaje quirúrgico. La cistoscopia y/o la proctoscopia pueden ser útiles si se sospecha extensión directa a la vejiga o al recto.

3 CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR PRONÓSTICO PARA ENFERMEDADES DE ALTO RIESGO

Su presentación precoz tras un sangrado posmenopáusico tiene un buen pronóstico general para el cáncer de endometrio, pero debe ser tratado con protocolos basados en la evidencia y, en su caso, por equipos multidisciplinares expertos. Se recomiendan cuatro criterios histopatológicos principales para determinar la enfermedad de alto riesgo:

- Tumor grado 3 (poco diferenciado)
- Invasión del espacio linfovascular (especialmente LVSI sustancial/extensa)
- Histología no endometriode (serosa, de células claras, indiferenciada, de células pequeñas, carcinosarcoma)
- Compromiso del estroma cervical.

Dado que se han definido los grupos moleculares, el grupo de cánceres anormales p53 debe considerarse de alto riesgo; este riesgo es claramente mayor que el grado 3 o la invasión del estroma cervical. En un análisis exhaustivo de los cánceres de grado 3, se encontraron los cuatro subgrupos moleculares y nuevamente los cánceres p53abn tenían un pronóstico desfavorable, mientras que los cánceres *POLE* tenían un pronóstico excelente y aquellos con MMRd y NSMP en el medio.³⁵ La importancia de los grupos moleculares se confirmó posteriormente en el análisis molecular del ensayo PORTEC-3.⁹

Se ha demostrado que, en presencia de los grupos moleculares, otros factores desfavorables principales, como LVSI sustancial, sobreexpresión de la molécula de adhesión celular L1 (L1CAM) y receptores negativos de estrógeno/progesterona (ER/PR), aún pueden contribuir a la información pronóstica. y los perfiles de riesgo integrados son prometedores para la clínica.^{36, 37}

En un estudio reciente de LVSI en un gran análisis de población sueco, la LVSI "obvia" se confirmó nuevamente como un factor de pronóstico negativo muy fuerte y se asoció con diseminación linfática y disminución de la supervivencia incluso en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos.¹³

L1CAM se introdujo como un biomarcador prometedor para la identificación de pacientes con mala evolución, lo que se ha confirmado en estudios posteriores.³⁷⁻³⁹ Los marcadores de la vía p53,²⁸ la expresión del receptor hormonal,⁴⁰ y la inestabilidad de microsatélites⁴¹ son varios de los otros biomarcadores relevantes para predecir el pronóstico del cáncer de endometrio. Varios enfoques que combinan la caracterización genómica y la expresión de biomarcadores brindan resultados prometedores para adaptar la terapia adyuvante.^{5, 8, 37, 42}

También en la era más molecular se recomienda la estadificación y se basa en criterios morfológicos tradicionales.¹¹ Con base en los estudios moleculares, sabemos que el genotipo anormal de p53/mutante de p53/número de copias alto se diagnostica con mayor frecuencia en el cáncer de etapa avanzada.^{3, 6, 8, 37, 43} Se recomiendan estudios observacionales prospectivos que integren información sobre la estadificación quirúrgica con la clasificación genómica para refinar el enfoque quirúrgico basado en factores de riesgo moleculares y de otro tipo.

La resonancia magnética y la sección congelada intraoperatoria representan los medios más precisos para evaluar tanto la profundidad de la invasión miometrial como la afectación cervical.⁴⁴⁻⁴⁶ Aunque la TC y la RM son equivalentes en términos de evaluación de metástasis ganglionares, ninguna es adecuada para reemplazar la evaluación quirúrgica de los ganglios linfáticos, que brinda confirmación histológica.⁴⁷ PET-CT es el mejor método de imagen para evaluar los ganglios linfáticos y las metástasis a distancia, y podría considerarse en la enfermedad de alto riesgo o en estadio avanzado.⁴⁸ Actualmente se está investigando el papel de la PET-MRI, pero las primeras evaluaciones respaldan que podría proporcionar una estrategia de diagnóstico alternativa a las modalidades de imágenes convencionales en la estadificación preoperatoria del cáncer de endometrio.⁴⁹

La estadificación no quirúrgica del cáncer de endometrio, donde existe enfermedad extrauterina, es intrínsecamente inexacta. Este es particularmente el caso para la detección de compromiso ganglionar pequeño, implantes intraperitoneales y metástasis anexiales.

4 PROCEDIMIENTO DE ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA PARA EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

La estadificación del cáncer de endometrio se cambió de clínica a quirúrgica en 1988 por el Comité de Oncología Ginecológica de la FIGO. Esta recomendación ha dado lugar a un debate y un esfuerzo considerable para definir los procedimientos de estadificación quirúrgica que se pueden implementar a nivel internacional. El protocolo tradicional incluía la apertura del abdomen con una incisión vertical en la línea media y lavados peritoneales tomados inmediatamente de la pelvis y el abdomen, seguidos de una exploración cuidadosa del contenido intraabdominal. El epiplón, el hígado, el fondo de saco peritoneal y las superficies anexiales deben examinarse y palparse en busca de posibles metástasis. Estos procedimientos deben ir seguidos de una palpación cuidadosa en busca de ganglios linfáticos agrandados o sospechosos en las áreas aórtica y pélvica. Sin embargo, los procedimientos laparoscópicos se han introducido cada vez más como estándar, especialmente para la enfermedad en etapa temprana,⁵⁰⁻⁵³ El procedimiento quirúrgico estándar recomendado es una histerectomía total extrafascial con salpingooforectomía bilateral. Se recomienda la extirpación de anexos incluso si las trompas y los ovarios parecen normales, ya que pueden contener micrometástasis. En mujeres premenopáusicas con enfermedad de bajo grado en etapa temprana, podría considerarse la preservación de los ovarios.^{54, 55} No se recomienda la extracción del manguito vaginal, ni hay ningún beneficio de extirpar el tejido parametrial en el caso habitual. Cuando se demuestra antes de la operación una afectación evidente del estroma cervical, históricamente se ha realizado una histerectomía radical modificada. Sin embargo, existe consenso en que la histerectomía simple con márgenes libres junto con linfadenectomía pélvica y paraaórtica puede ser suficiente.^{11, 56}

La cirugía asistida por robot para el tratamiento quirúrgico de pacientes que padecen cáncer de endometrio en etapa temprana se asocia con resultados oncológicos y quirúrgicos favorables, particularmente también para grupos de mayor riesgo quirúrgico, como mujeres ancianas y obesas, lo que permite un enfoque quirúrgico mínimamente invasivo de baja morbilidad para la

mayoría de los pacientes en centros expertos.^{57, 58} En Dinamarca, la introducción de la cirugía robótica se asoció con una mejor supervivencia, aunque queda por demostrar la causalidad.⁵⁹

Se discute la utilidad de la linfadenectomía de las áreas pélvica y paraaórtica, aunque en la actualidad es obligatoria a través del sistema de estadificación.⁶⁰ Actualmente, se recomienda que la linfadenectomía completa se reserve para casos con características de alto riesgo. Por el contrario, el muestreo selectivo de nodos se ha considerado dudoso como enfoque de rutina. Dado que muchas personas con cáncer de endometrio son obesas o de edad avanzada, con problemas médicos concomitantes, se requiere juicio clínico para determinar si se justifica una cirugía adicional. Cualquier tumor profundamente invasivo o sugerencia radiológica de ganglios positivos es una indicación para la evaluación de los ganglios linfáticos retroperitoneales, que podría ser seguida por la extirpación de cualquier ganglio agrandado o sospechoso. La documentación de ganglios positivos identifica una población de alto riesgo y ayuda a adaptar el tratamiento adyuvante. La resección ganglionar también permite la identificación de pacientes con ganglios negativos, lo que podría reducir la necesidad de radioterapia de haz externo.¹¹

Varios parámetros abogan por la resección del ganglio aórtico. Estos incluyen ganglios aórticos o ilíacos comunes sospechosos, anexos macroscópicamente positivos, ganglios pélvicos macroscópicamente positivos y tumores de alto grado que muestran invasión miometrial de espesor total. Los pacientes con subtipos histológicos de células claras, papilar seroso o carcinosarcoma también son candidatos para la resección del ganglio aórtico.

Una evaluación preoperatoria exhaustiva, con especial atención a la patología ya las características radiológicas, se ha definido como la estrategia más eficaz para el triaje de estos pacientes.⁶¹ La clasificación para la linfadenectomía también es posible durante la cirugía. La evaluación intraoperatoria implica principalmente la evaluación de la invasión miometrial.^{44, 45} La clasificación en sección congelada es posible, aunque subóptima en comparación con la clasificación preoperatoria.⁴⁵

En cuanto a la biopsia del ganglio centinela, se deben respetar varios puntos quirúrgicos clave⁶²:

1. Experiencia del cirujano y atención al detalle técnico.
2. Inyección cervical superficial y profunda de colorante.
3. Evaluación completa de la cavidad peritoneal (el mapeo de los ganglios linfáticos centinela es para el estadio clínico I, aparente enfermedad confinada al útero).
4. La disección del ganglio linfático centinela comienza con la evaluación de los espacios retroperitoneales y la identificación de las vías de drenaje centinela que emanan de los parametrios, seguida de la escisión de los ganglios linfáticos más proximales en la vía centinela.
5. Cualquier ganglio linfático sospechoso debe extirparse independientemente del mapeo del ganglio centinela y el análisis de secciones congeladas puede influir en la decisión de realizar una linfadenectomía paraaórtica en algunos casos.
6. Se ha demostrado que la realización de linfadenectomía específica del lado hemipélvico para el fracaso del mapeo reduce la estadificación de falsos negativos.
7. La evaluación anatomopatológica mejorada de los ganglios linfáticos centinela con tinciones de inmunohistoquímica y cortes en serie aumenta la detección de metástasis de bajo volumen.

5 ¿QUIÉN DEBE REALIZAR LA CIRUGÍA?

No se requiere una estadificación quirúrgica completa para los tumores de bajo riesgo, definidos como tumores bien diferenciados con menos del 50 % de invasión miometrial, con ganglios positivos en menos del 5 % de los casos. Las mujeres con estos tumores pueden ser operadas con seguridad por un ginecólogo general. Las pacientes con mayor riesgo de enfermedad extrauterina que puedan precisar linfadenectomía deben, por el contrario, ser operadas por oncólogos ginecólogos. La atención brindada por oncólogos ginecólogos se ha asociado con una mejor supervivencia en cánceres de alto riesgo⁶³ y da como resultado un uso eficiente de los

recursos de atención médica y la minimización de la morbilidad potencial asociada con la radiación adyuvante.⁶⁴

6 ¿CUÁNDO DEBE REALIZARSE LA CIRUGÍA?

El efecto del tiempo de espera para la estadificación quirúrgica sobre el resultado de supervivencia del cáncer de endometrio es controvertido. Se ha sugerido que un mayor tiempo de espera para la estadificación quirúrgica se asoció con peores resultados de supervivencia en el cáncer de útero⁶⁵ y el retraso entre el diagnóstico y la cirugía no debe exceder las 6 semanas.⁶⁶ Sin embargo, al centrarse únicamente en el cáncer de endometrio tipo 1, el tiempo de espera para la estadificación quirúrgica no se asoció con un menor resultado de supervivencia, presumiblemente debido a su crecimiento indolente y al excelente pronóstico resultante.⁶⁷

7 ¿ES TERAPÉUTICA LA LINFODECTOMÍA?

Se requiere linfadenectomía para una estadificación precisa y se considera un procedimiento de estadificación. Sus posibles beneficios terapéuticos son principalmente la contribución a la indicación precisa de la terapia adyuvante. Históricamente, un estudio de casos y controles sugirió que la linfadenectomía puede ser terapéuticamente beneficiosa⁶⁸ y otro mostró que mejoraba el pronóstico incluso en mujeres con ganglios positivos.⁶⁹ Otro estudio retrospectivo sugirió que la linfadenectomía completa aumenta la supervivencia en pacientes con tumores de grado 3.⁷⁰ Por el contrario, dos ensayos importantes de cohortes a gran escala han demostrado que la linfadenectomía pélvica no ofrece beneficios terapéuticos en comparación con la ausencia de linfadenectomía.^{71, 72} En la actualidad, la linfadenectomía se usa principalmente para la estadificación y debe considerarse en mujeres con factores de alto riesgo; sin embargo, la biopsia del ganglio linfático centinela es una alternativa aceptable a la linfadenectomía sistemática en el cáncer de endometrio en etapa temprana.¹¹ El ensayo en curso ENGOT-EN2-DGCG (NCT01244789) tiene como objetivo arrojar luz sobre este tema al comparar la supervivencia con o sin quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de endometrio endometriode grado 3 en estadio I, cáncer de endometrio tipo 2 en estadio I y II o cáncer de endometrio en estadio II cáncer de endometrio endometriode sin ganglios metastásicos.

En un estudio retrospectivo, la linfadenectomía paraaórtica resultó en un mejor resultado en pacientes de riesgo intermedio y alto en comparación con la linfadenectomía pélvica sola.⁷³ Un factor limitante de este estudio fue que la terapia adyuvante no fue comparable en los dos grupos. Sin embargo, en base a estos hallazgos, se sugiere que si se decide linfadenectomía, se realicen disecciones de ganglios linfáticos infrarrenales tanto pélvicos como paraaórticos.

El mapeo de ganglios linfáticos centinela se ha introducido en la estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio con el objetivo de reducir la morbilidad asociada con la linfadenectomía integral y obtener información pronóstica a partir del estado de los ganglios linfáticos. El último metanálisis informó una tasa de detección general del 96 %, con una tasa de detección de ganglios pélvicos bilaterales del 73 %.⁷⁴ El uso de verde de indocianina aumenta la tasa de detección bilateral en comparación con el tinte azul y es el preferido.⁷⁵ Además, la inyección cervical aumenta la tasa de detección del ganglio linfático centinela bilateral pero reduce la tasa de detección paraaórtica en comparación con las técnicas de inyección alternativas. Un metanálisis que reunió a aproximadamente 6000 pacientes sugiere que el mapeo de ganglios linfáticos centinela está más dirigido a menos disección de ganglios y más detección de ganglios linfáticos positivos incluso en pacientes de alto riesgo.⁷⁶ Dado que el mapeo de ganglios linfáticos centinela puede reemplazar de manera segura a la linfadenectomía en la estadificación del cáncer de endometrio, se está convirtiendo en el método preferido para el muestreo de ganglios linfáticos, incluso en cánceres de alto riesgo. Sin embargo, la linfadenectomía sistemática específica de un lado debe realizarse en pacientes de alto riesgo intermedio/alto riesgo si no se detecta el ganglio centinela en ninguno de los lados pélvicos. Se recomienda la ultraestadificación patológica de los ganglios linfáticos centinela.¹¹

8 TRATAMIENTO ADYUVANTE

La indicación de radioterapia adyuvante se basa en el estadio, el tipo de tumor y la presencia de factores de riesgo, incluidos los factores moleculares.³⁶ La enfermedad de bajo riesgo (etapa I, grado 1 o 2 sin invasión miometrial o superficial) no requiere radioterapia adyuvante. Esto se demostró en un estudio de cohorte danés de mujeres de bajo riesgo, en el que la cirugía sola dio como resultado una supervivencia a los 5 años del 96 %.⁷⁷ En múltiples ensayos aleatorizados (ensayo PORTEC-1,⁷⁸ el ensayo US GOG#99,⁷⁹ y el ensayo UK MRC ASTEC⁸⁰), se demostró que la radioterapia pélvica adyuvante reduce significativamente las tasas de recurrencia vaginal y pélvica, pero sin beneficio de supervivencia general, mientras que la radioterapia de haz externo (EBRT) aumenta el riesgo de morbilidad a largo plazo. Los pacientes sin linfadenectomía analizados en los ensayos PORTEC y ASTEC presentaron tasas de recurrencia y supervivencia similares a las de aquellos con enfermedad documentada con ganglios negativos en el ensayo GOG#99. Además, PORTEC-1 ilustró que la mayoría de las recaídas pélvicas se ubicaron en la cúpula vaginal (75 %) y que las tasas de rescate fueron altas en mujeres que no habían recibido radioterapia previa.⁸¹

El ensayo PORTEC-2 comparó la EBRT y la braquiterapia vaginal en mujeres con factores de riesgo alto/intermedio.⁸² Este ensayo mostró que la braquiterapia vaginal tuvo excelentes tasas de control vaginal (<2 % a los 5 años para los grupos de EBRT y braquiterapia vaginal), con efectos adversos mínimos y una calidad de vida significativamente mejor. La calidad de vida de los pacientes del grupo de braquiterapia siguió siendo la misma que la de la población normal de la misma edad.⁸³ Desde este ensayo seminal, la braquiterapia vaginal ha reemplazado a la EBRT como tratamiento adyuvante estándar para pacientes con factores de riesgo alto/intermedio.

En un estudio danés, la omisión de cualquier EBRT o braquiterapia vaginal para la enfermedad de riesgo alto/intermedio condujo a tasas de recurrencia más altas (22 % para la enfermedad de riesgo intermedio, de las cuales el 15 % fue locorregional) sin afectar las tasas de supervivencia,⁸⁴ lo cual ha sido confirmado por un análisis de la supervivencia en pacientes que rechazan la radioterapia adyuvante.⁸⁵ Un estudio de preferencia del paciente mostró que las preferencias de los pacientes están sesgadas hacia un tratamiento que previene la recaída.⁸⁶ El conocimiento actual sobre los grupos moleculares y otros factores de riesgo significativos (LVSI, L1CAM) ha dado lugar al ensayo PORTEC-4a, en el que se compara el papel de un perfil molecular integrado para determinar el tratamiento adyuvante, destinado a reducir tanto el sobretratamiento como el infratratamiento con braquiterapia vaginal estándar.⁸⁷

Dado que la radioterapia adyuvante sola y la quimioterapia adyuvante sola han mostrado un impacto similar en la supervivencia global o libre de recaídas en pacientes con cáncer de endometrio con factores de riesgo o estadios más avanzados,^{88, 89} varios estudios han investigado el efecto de la combinación de quimioterapia y radioterapia. Un metanálisis que combina los resultados de dos ensayos aleatorios (NSGO-EC-9501/EORTC-55991 y MaNGO ILIAD-III) que investiga el valor terapéutico de combinar quimioterapia adyuvante basada en platino con EBRT en pacientes con factores de riesgo (grado 3 o profundo invasión o histologías adversas) encontraron una mejora significativa del 9 % en la supervivencia libre de progresión (69 % frente al 78 % a los 5 años; cociente de riesgos instantáneos [HR] 0,63) con la adición de quimioterapia a la EBRT, y una tendencia a una mejora del 7 % en la Supervivencia global a 5 años (75 % frente a 82 %; HR 0,69, $P = 0,07$).⁹⁰

Más recientemente, se publicaron los resultados de tres grandes ensayos aleatorios (GOG#249, GOG#258 y PORTEC-3). El ensayo aleatorizado GOG-249, que reclutó a 601 pacientes con cáncer de endometrio en estadio I-II con factores de riesgo alto/intermedio o alto, comparó la braquiterapia vaginal más tres ciclos de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel con la EBRT pélvica sola.⁹¹ Los resultados no mostraron diferencias en la supervivencia libre de recaídas entre los brazos, mientras que hubo un mejor control de los ganglios pélvicos y periaórticos en el brazo de EBRT pélvico y más toxicidad aguda en el brazo de quimioterapia. Se concluyó que para el cáncer de endometrio en estadio I-II con características de (alto) riesgo, la EBRT pélvica sigue siendo el estándar de atención.⁹¹

En el ensayo PORTEC-3, las pacientes con cáncer de endometrio en estadio I-II o estadio II de alto riesgo (el 32 % tenía grado 3, el 29 % cáncer de células claras o serosas y el 45 % enfermedad en estadio III) se asignaron al azar a EBRT pélvica sola. o EBRT con dos ciclos simultáneos de cisplatino en las semanas uno y cuatro de EBRT, seguidos de cuatro ciclos de carboplatino y paclitaxel.⁹² En un análisis de supervivencia actualizado con una mediana de seguimiento de 72 meses, hubo una diferencia significativa del 5 % en la supervivencia general entre los brazos (81 % para quimiorradioterapia frente a 76 % para radioterapia sola, $P = 0,034$), y una diferencia significativa en una supervivencia libre de fallas del 7 % (76 % frente a 69 %; $P = 0,016$).⁹² Las mujeres con enfermedad en estadio III tuvieron el mayor beneficio absoluto de la quimiorradioterapia, con una supervivencia general a los 5 años del 78 % frente al 68 % para la radioterapia sola ($p = 0,043$). La gran mayoría de las recurrencias se produjeron en sitios distantes (21 % frente a 29 %) y la recurrencia pélvica fue rara. En vista de la toxicidad de la quimiorradioterapia con significativamente más eventos adversos de grado 3-4 durante y después del tratamiento y una tasa más alta persistente de neuropatía sensorial de grado 2 a largo plazo,⁹³ se puede concluir que el programa combinado debe recomendarse principalmente para mujeres con cánceres serosos y aquellos con enfermedad en Etapa III.

En el ensayo aleatorizado GOG-258 para el cáncer de endometrio en estadio III y estadio IV (se permite enfermedad residual <2 cm), 736 pacientes evaluables se aleatorizaron para recibir quimiorradioterapia (el mismo programa que se usó en PORTEC-3 con dos ciclos de cisplatino durante la EBRT seguidos de por cuatro ciclos de carboplatino y paclitaxel), o seis ciclos de carboplatino y paclitaxel solos.⁹⁴ La adición de radioterapia a la quimioterapia no mejoró la supervivencia general (63 % en ambos brazos, no madura) ni la supervivencia libre de progresión (59 % frente a 58 %), pero la tasa de recidiva de los ganglios pélvicos y paraaórticos (11 % frente a 20 %; HR 0,43) fue significativamente menor en el brazo de quimiorradioterapia. En el ensayo de fase 2 ENGOT-EN2-DGCG recientemente finalizado,⁹⁵ las pacientes con cáncer de endometrio con ganglios negativos y características de alto riesgo se asignaron al azar a quimioterapia adyuvante (seis ciclos de carboplatino-paclitaxel) u observación, con o sin braquiterapia en ambos brazos. Este ensayo podría agregar algunas respuestas a las preguntas sobre el uso óptimo de la quimioterapia adyuvante para mujeres con cáncer de endometrio de alto riesgo con ganglios negativos y se esperan los resultados.

En el análisis molecular de los tejidos tumorales del 66 % de los participantes del ensayo PORTEC-3, se encontró una ventaja de supervivencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante para los carcinomas p53abn de todos los estadios y, más notablemente, de todos los subtipos histológicos tratados con quimiorradioterapia adyuvante. Por el contrario, los carcinomas *POLE* mut casi no tuvieron recurrencias en ambos brazos. Hubo un beneficio de la quimioterapia adicional para MMRd, con curvas de supervivencia general y sin recurrencia superpuestas para ambos brazos, mientras que los carcinomas NSMP tuvieron algún beneficio de la quimiorradioterapia, especialmente en el caso del Estadio III.⁹ Por lo tanto, se recomienda encarecidamente la evaluación prospectiva de las características moleculares y el uso de sus propiedades específicas en ensayos clínicos. Específicamente, se ha demostrado que los cánceres MMRd tienen un fuerte infiltrado inmunitario CD8+ y, en los primeros estudios, se demostró la eficacia de la inhibición del punto de control en los cánceres MMRd metastásicos con tasas de respuesta de alrededor del 43 %.⁹⁶

Un subconjunto de pacientes con enfermedad p53abn alberga un cáncer de endometrio positivo para HER2/NEU (medido por sobreexpresión o amplificación). En esta población, un ensayo aleatorizado de fase 2 reciente que incluyó a 61 pacientes señaló una mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia general en mujeres que recibieron trastuzumab en combinación con paclitaxel-carboplatino, con el mayor beneficio observado para el tratamiento de la enfermedad en estadio III-IV.⁹⁷ La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 9,3 meses frente a 17,7 meses entre 41 pacientes con enfermedad en estadio III-IV que recibían tratamiento primario (HR 0,44). Otro hallazgo reciente dentro del grupo de cánceres no endometrioides o p53abn mostró que hasta el 50 % tenía deficiencia de recombinación homóloga,

lo que sugiere un papel potencial de la inhibición de PARP. ²⁹Se están iniciando nuevos estudios que incorporan estos fármacos dirigidos.

En resumen, la radioterapia adyuvante no está indicada en pacientes de bajo riesgo y sí indicada en pacientes de alto riesgo. Para pacientes con factores de riesgo alto/intermedio (al menos dos de los factores: edad >60 años, invasión miometrial profunda, grado 3, histología de células claras o serosas, LVSI), la braquiterapia vaginal sola es preferible a la EBRT, ya que proporciona un control vaginal excelente sin impactando la calidad de vida. En pacientes con enfermedad en estadio I-II de mayor riesgo (grado 3 e invasión profunda y/o LVSI, histologías desfavorables, factores moleculares desfavorables), la EBRT pélvica sigue siendo el estándar de atención. Para p53abn y/o cánceres serosos de todas las etapas, se ha demostrado que el uso de quimioterapia adyuvante proporciona un beneficio de supervivencia. En general, la necesidad de EBRT disminuye cuando la estadificación quirúrgica identifica la enfermedad con ganglios negativos. ¹¹La estadificación quirúrgica también permite a los médicos identificar la enfermedad con ganglios positivos (Etapa III) que se beneficia de la terapia adyuvante. Para las mujeres con cáncer de endometrio en estadio III, la combinación de quimioterapia adyuvante y radioterapia parece más eficaz para maximizar la supervivencia general y sin recurrencia. Los estudios nuevos y en curso con una evaluación más individual de las características moleculares investigarán su papel en la dirección del tratamiento adyuvante, y se están iniciando muchos estudios nuevos con objetivos moleculares emergentes y el primero está en curso.

9 TERAPIA CON PROGESTÁGENOS

Aunque el uso de la terapia con progesterona ha sido ampliamente reconocido en el pasado, un metanálisis de seis ensayos aleatorios con un total de 3339 mujeres no mostró ningún beneficio de supervivencia para la terapia adyuvante con progestágenos en el cáncer de endometrio. ⁹⁸ Un ensayo aleatorizado publicado posteriormente de 1012 mujeres tampoco logró demostrar ningún beneficio de supervivencia. ⁹⁹ Sin embargo, la terapia hormonal puede proporcionar una remisión prolongada de la enfermedad metastásica en mujeres con enfermedad de grado 1 y/o con receptor ER/PR positivo. Siempre que sea posible, la ER/PR debe determinarse en una biopsia del tumor recurrente porque el estado del receptor hormonal puede cambiar con el tiempo. ¹⁰⁰

Otra indicación importante para la terapia con progestágenos es retrasar la histerectomía en caso de cáncer de endometrio temprano diagnosticado en mujeres jóvenes que desean preservar su fertilidad (ver Sección [13.3](#)).

10 ETAPA II

10.1 Enfermedad oculta en estadio II

El manejo terapéutico de los pacientes con enfermedad en estadio II clínicamente oculta es similar al de los pacientes con enfermedad en estadio I.

10.2 Enfermedad clínica manifiesta en estadio II

En caso de enfermedad voluminosa macroscópica en estadio II, se han utilizado como tratamiento primario la histerectomía radical, la salpingooforectomía bilateral, la linfadenectomía pélvica bilateral y la disección selectiva del ganglio aórtico. Sin embargo, es importante tener en cuenta que esta estrategia ha sido poco respaldada por la literatura médica. Los resultados de uno de los pocos estudios retrospectivos no pudieron encontrar ningún beneficio de supervivencia de la histerectomía radical para pacientes con sospecha de afectación cervical macroscópica en comparación con la histerectomía radical simple o modificada. ^{56, 101} El tratamiento quirúrgico en pacientes con sospecha de afectación cervical macroscópica debe ser más radical solo para operar con márgenes quirúrgicos libres. Además, este tipo adaptado de histerectomía se combina con la estadificación completa de los ganglios linfáticos. ¹¹ Se recomienda una resonancia magnética preoperatoria para descartar compromiso de la vejiga y asegurar la resecabilidad local. Los estudios indican excelentes resultados para este enfoque, sin ningún beneficio de la adición de radiación para pacientes con ganglios negativos. ^{102, 103} La (quimio)radioterapia

adyuvante suele estar indicada dependiendo de los factores de riesgo (ver Sección [8](#) sobre tratamiento adyuvante).

En caso de enfermedad voluminosa, la terapia neoadyuvante seguida de una histerectomía simple menos extensa puede representar una alternativa. Si la cirugía no se considera factible debido a la extensión del tumor y/o en pacientes médicamente inoperables, la radioterapia pélvica completa y la braquiterapia intracavitaria, como en el cáncer de cuello uterino, pueden emplearse de forma preoperatoria o definitiva con un alto control de la enfermedad y tasas de supervivencia.^{88, 89}

11 ETAPA III

La mayoría de las pacientes que presentan cáncer de endometrio en estadio III se tratan mediante resección quirúrgica completa de toda la enfermedad pélvica y/o ganglionar, seguida de EBRT y/o quimioterapia posoperatoria.

Dado que los tumores primarios tanto del ovario como del endometrio pueden estar presentes en pacientes con presunta enfermedad en estadio III con afectación anexial, en estos casos se recomienda una estadificación quirúrgica completa y un examen anatomopatológico experto de la muestra. Se ha demostrado que los carcinomas endometrioides sincrónicos de bajo grado del endometrio y el ovario tienen una relación clonal en la gran mayoría de los casos. Su comportamiento indolente informado respalda el manejo conservador cuando se cumplen los siguientes criterios: (1) ambos tumores son de bajo grado; (2) menos del 50% de invasión miometrial; (3) ninguna participación de ningún otro sitio; (4) ausencia de LVSI extensa en cualquier lugar.¹¹

El tratamiento adyuvante está indicado para mujeres con enfermedad en Etapa III como se detalla en la Sección [8](#).

Las pacientes con carcinoma de endometrio en estadio clínico III en las que la resección quirúrgica no es posible se tratan principalmente con irradiación pélvica, con o sin quimioterapia, o alternativamente con quimioterapia neoadyuvante, según la situación clínica.^{11, 104} Una vez que se ha completado la terapia, se debe considerar la laparotomía exploratoria para aquellos pacientes cuya enfermedad ahora parece ser resecable.

12 ETAPA IV

El manejo óptimo en mujeres con cáncer de endometrio en estadio IV con enfermedad intraperitoneal solamente puede incluir cirugía citorreductora, que se asocia con un resultado de supervivencia general superior, especialmente cuando los sitios metastásicos son intraabdominales (peritoneo, epiplón).¹⁰⁵ En una enfermedad tan avanzada, la quimioterapia neoadyuvante también es una opción, particularmente si se considera probable la morbilidad posoperatoria y/o si hay ascitis.¹⁰⁶ Un estudio observacional reciente que incluyó a 102 pacientes mostró que la cirugía de reducción de volumen a intervalos puede considerarse independientemente del subtipo histológico.¹⁰⁷ En esta población, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global dependen de la cantidad de enfermedad residual y el objetivo debe ser no dejar tumor residual. Después de la cirugía, se debe considerar la quimioterapia basada en platino, según los ensayos citados anteriormente. Los pacientes con evidencia de metástasis extraabdominales generalmente se tratan con quimioterapia sistémica basada en platino o terapia hormonal si el grado 1 y/o el receptor son positivos.

Dado que la quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento de elección en la enfermedad en estadio avanzado, así como en la enfermedad recidivante, varios estudios han investigado las combinaciones óptimas de agentes quimioterapéuticos que representan la terapia neoadyuvante más eficaz para pacientes con cáncer de endometrio en estadio IV. Dado que la combinación de doxorubicina, cisplatino y paclitaxel (TAP)¹⁰⁸ y carboplatino y paclitaxel ha demostrado ser más eficaz, estos han sido los más estudiados. El primero, sin embargo, es mucho más tóxico y resultó en muertes relacionadas con el tratamiento.

El doblete de carboplatino-paclitaxel se probó en varios estudios de fase 2 en enfermedad en etapa avanzada o recidivante, demostrando una tasa de respuesta del 65 % al 75 % y una supervivencia libre de progresión de alrededor de 14 meses.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Los resultados del ensayo GOG-0209, un ensayo de no inferioridad en 1381 mujeres que comparó la combinación de doxorubicina, cisplatino y paclitaxel (TAP) con G-CSF versus carboplatino y paclitaxel, mostró que el doblete de carboplatino y paclitaxel no es inferior a TOCAR.¹¹² El mejor perfil de tolerabilidad de carboplatino-paclitaxel ha llevado a recomendar el uso de carboplatino y paclitaxel como estándar para el tratamiento adyuvante en la enfermedad en estadio III y IV.

A veces se considera que la radioterapia pélvica en la enfermedad en estadio IV proporciona control local del tumor. De manera similar, las pacientes sintomáticas con sangrado vaginal o dolor por una masa tumoral local, o con edema en la pierna debido a la afectación de los ganglios linfáticos, a menudo se alivian bien con radioterapia pélvica. La paliación de las metástasis encefálicas o óseas se puede obtener de manera eficaz con cursos cortos (1 a 5 fracciones) de radioterapia.

13 CONSIDERACIONES ESPECIALES

13.1 Diagnóstico post histerectomía

Se ha informado que varios problemas de manejo terapéutico surgen del diagnóstico después de la histerectomía. Esto es particularmente cierto en los casos en los que no se extirparon los anexos, lo que ocurre con mayor frecuencia después de una histerectomía vaginal por prolapso de órganos pélvicos. Las recomendaciones para el tratamiento postoperatorio adicional se basan en imágenes (MRI y/o PET-CT) y en factores de riesgo conocidos de enfermedad extrauterina relacionados con el grado histológico y la profundidad de la invasión miometrial. Las personas con lesiones de grado 3, invasión miometrial profunda o LVSI pueden ser candidatas para cirugía adicional para extirpar los anexos y/o EBRT adyuvante. Los pacientes con una lesión de grado 1 o 2 con invasión miometrial mínima y sin compromiso del LVSI generalmente no requieren terapia adicional.

13.2 Pacientes médicamente inoperables

Las razones más comunes por las que el carcinoma de endometrio se considera médicamente inoperable son la obesidad mórbida y la enfermedad cardiopulmonar grave. En tales casos, se recomienda la braquiterapia uterina y se ha demostrado que logra tasas de curación superiores al 70 %. En presencia de factores pronósticos que sugieran un alto riesgo de ganglios afectados, se puede combinar con EBRT.¹¹³ La radioterapia primaria para pacientes médicamente inoperables con adenocarcinoma endometrial en estadio clínico I y II proporciona control de la enfermedad, y menos del 16 % de las pacientes sobrevivientes experimentan recurrencia.¹¹⁴

Para pacientes con una lesión bien diferenciada, contraindicaciones para la anestesia general y que no son aptas para radioterapia, se pueden utilizar progestágenos en dosis altas. Se están realizando ensayos que utilizan dispositivos intrauterinos liberadores de hormonas en lugar de progestágenos orales. En pacientes con contraindicaciones para las dosis altas de progestágenos, se puede considerar el dispositivo liberador de hormonas uterinas.

13.3 Diagnóstico en mujeres jóvenes

Dado que el carcinoma de endometrio es poco común en mujeres menores de 40 años, el diagnóstico durante la edad reproductiva debe hacerse con precaución y el carcinoma de endometrio de grado 1 puede confundirse con hiperplasia atípica grave. En estas mujeres, se debe considerar una afección subyacente relacionada con los estrógenos, como un tumor de células de la granulosa, ovarios poliquísticos u obesidad. La seguridad de la preservación de la fertilidad está bien documentada en el cáncer de endometrio endometriode de grado 1 que no invade el miometrio (según lo determinado por MRI).^{55, 115} Los progestágenos como el acetato de megestrol (160–320 mg/día) o el acetato de medroxiprogesterona (400–600 mg/día) pueden ser apropiados en estas situaciones. Pocos estudios informaron la seguridad del tratamiento conservador de la fertilidad del cáncer de endometrio de grado 2 y 3.¹¹⁶ Sin embargo, un gran

análisis retrospectivo informó un mayor riesgo asociado con la preservación uterina en pacientes con adenocarcinoma endometrial de grado 2 y 3 y sugirió que dicho tratamiento debería limitarse en el tiempo.⁵⁴ Las lesiones dudosas deben ser examinadas por un patólogo experimentado. En casos de respuesta completa, se debe alentar la concepción y se recomienda la derivación a una clínica de fertilidad. Aunque la literatura describe resultados exitosos, se han informado recurrencias fatales de cáncer de endometrio después de un enfoque conservador; como tal, el paciente debe ser informado sobre el tratamiento no estándar. Se debe recomendar la histerectomía una vez que se completa la maternidad.

La preservación ovárica, en pacientes con adenocarcinoma endometrial intramucoso de grado 1, podría representar una opción terapéutica beneficiosa, ya que este tratamiento no se asoció con un aumento de la mortalidad relacionada con el cáncer en la muestra más grande disponible.⁵⁵

14 SEGUIMIENTO

Los objetivos de la atención de seguimiento para pacientes con cáncer de endometrio tratadas son proporcionar información y apoyo psicológico, tranquilizar, evaluar y manejar los efectos adversos del tratamiento, diagnosticar la recurrencia temprana y recopilar datos. La rentabilidad clínica y económica de la implementación del seguimiento se ha abordado a nivel internacional en un estudio prospectivo¹¹⁷ y en varios estudios retrospectivos.¹¹⁸⁻¹²⁰ En general, estos estudios encontraron que alrededor del 75 % de las recurrencias en pacientes con cáncer de endometrio son sintomáticas y el 25 % asintomáticas. Ni la supervivencia libre de recurrencia ni la supervivencia general mejoraron en los casos asintomáticos en comparación con los detectados en la presentación clínica. La mayoría de las recurrencias (65%–85%) se diagnosticaron dentro de los 3 años posteriores al tratamiento primario y el 40% de las recurrencias fueron locales. Otro hallazgo importante de esos estudios fue que el uso de pruebas de Papanicolaou y radiografías de tórax de seguimiento de rutina no es rentable. Dada la alta tasa de rescate después de la radioterapia, se ha sugerido que las pacientes no irradiadas son un grupo que se beneficiaría de un seguimiento regular para detectar la recurrencia vaginal temprana.¹²¹

Dos revisiones sistemáticas^{122, 123} documentaron evidencia de la utilidad de los exámenes de seguimiento y concluyeron que el seguimiento debe ser práctico y estar dirigido por los síntomas y el examen pélvico. Estos estudios también recomiendan la reducción de la frecuencia de visitas de seguimiento para pacientes de bajo riesgo. Dado el bajo riesgo de recurrencia, se puede omitir la citología vaginal, lo que reduce los costos de atención médica.¹²⁴ Parece que la inspección visual es suficiente, ya que la citología positiva solo se diagnostica en casos de recurrencia sintomática.^{120, 125, 126}

Más recientemente, se han realizado estudios de seguimiento mínimo (dirigido por enfermeras, por teléfono) después del primer año y se esperan los resultados.¹²⁷⁻¹²⁹ Los primeros resultados sugieren una buena aceptabilidad por parte del paciente una vez que se asegura el rápido acceso a la evaluación en caso de síntomas.

La atención de seguimiento también debe incluir el asesoramiento de las pacientes, ya que estas pacientes corren el riesgo de sufrir un segundo cáncer después del cáncer de endometrio primario. Por ejemplo, la tasa de incidencia estimada del síndrome de Lynch en una población no seleccionada de cáncer de endometrio es de 3 a 6 %.¹³⁰ Se ha defendido la detección patológica de rutina de la deficiencia en la reparación del desajuste en la muestra de cáncer de endometrio, similar al cáncer colorrectal, y se está introduciendo cada vez más en la práctica.¹³¹ Sin embargo, en la mayoría de las mujeres con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento, esto es causado por la hipermetilación del promotor MLH1 y se recomienda una prueba de esto antes de derivar a un paciente a un genetista clínico.³¹ Las sobrevivientes de cáncer de endometrio tienen un riesgo tres veces mayor de tener un segundo cáncer en comparación con una población similar. Este aumento del riesgo parece estar relacionado principalmente con factores del estilo de vida y susceptibilidad genética.¹³² Estas mujeres deben recibir asesoramiento sobre ejercicios y programas de pérdida de peso.

15 RECURRENCIA

El manejo terapéutico de las recurrencias localizadas incluye cirugía, radioterapia o una combinación de ambas. La elección de estas estrategias depende de la terapia primaria. Se debe realizar un cribado de metástasis a distancia antes de decidir el tratamiento curativo. Si la terapia primaria consistió en cirugía sola, la radioterapia representa una estrategia de rescate efectiva en casos de recurrencia vaginal o pélvica central. En estos casos, suele ser necesaria una combinación de EBRT y braquiterapia, preferiblemente guiada por imágenes. Las recurrencias grandes deben evaluarse para la escisión, seguida de radioterapia. Alternativamente, se puede considerar la quimioterapia para disminuir el volumen de la recurrencia y, por lo tanto, mejorar las posibilidades de una resección quirúrgica completa. Se está evaluando quimioterapia adicional con radioterapia en un ensayo GOG recientemente finalizado (GOG-0238,¹³³ La cirugía extendida puede estar justificada, especialmente en pacientes que han recibido radioterapia previa. Sin embargo, la cirugía radical dentro de los campos irradiados (especialmente en el caso de la recurrencia de la pared lateral) con frecuencia da como resultado una morbilidad significativa, como dolor resistente al tratamiento y formación de fístulas. Los resultados de la exenteración pélvica en casos debidamente seleccionados (recurrencias centrales sin signos de diseminación a distancia) son similares a los obtenidos en el cáncer de cérvix. En general, las tasas de supervivencia en pacientes bien seleccionados son del orden del 50%.

Los tumores recurrentes no localizados de bajo grado y/o con receptores hormonales positivos por lo general se tratan con progestina: acetato de medroxiprogesterona, 50 a 100 mg tres veces al día o acetato de megestrol, 80 mg, 2 a 3 veces al día. El tratamiento se continúa mientras la enfermedad esté estable o en remisión. La respuesta clínica máxima solo puede observarse tres o más meses después del inicio de la terapia. Se ha recomendado la quimioterapia basada en platino (cisplatino y doxorubicina, o carboplatino y paclitaxel) para pacientes con enfermedad avanzada o recurrente, que no se pueden curar con cirugía y/o radioterapia.^{109, 134} Varios ensayos en curso están investigando la aplicabilidad clínica de las terapias dirigidas en pacientes con tumores recurrentes no localizados, especialmente la inhibición de puntos de control, tanto con como después de la quimioterapia y (en estudios más recientes) también como agentes únicos o combinaciones en comparación con la quimioterapia. La mayoría de estos estudios en curso y estudios en preparación se enumeran en los sitios web de Gynecologic Cancer InterGroup (<https://gcigtrials.org>) y ENGOT (Red europea de grupos de ensayos oncológicos ginecológicos (<https://engot.esgo.org>) /).

16 RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA

1. Se debe obtener un diagnóstico tisular definitivo antes de la operación. Esto dará como resultado una mejor selección del abordaje quirúrgico y ayudará a diferenciar los tumores con bajo y alto riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos. Las imágenes pueden usarse para determinar la profundidad de la invasión del miometrio, la afectación del cuello uterino y el agrandamiento de los ganglios linfáticos. **Nivel de evidencia C**
2. Aunque la linfadenectomía en el cáncer de endometrio en estadio clínico I es necesaria para fines de estadificación, no tiene impacto en la supervivencia general o libre de recaídas. **Nivel de evidencia A** . En la clínica, la linfadenectomía debe realizarse para la estadificación solo en casos de alto riesgo. Hay poca evidencia para respaldar un beneficio terapéutico, pero puede usarse para seleccionar mujeres con ganglios positivos para terapia adyuvante y reducir la necesidad de EBRT en pacientes con ganglios negativos. **Nivel de evidencia C**
3. En pacientes con cáncer de endometrio en estadio I con características de riesgo intermedio o alto/intermedio, la radioterapia adyuvante no tiene impacto en la supervivencia, pero reduce significativamente la tasa de recurrencia pélvica y paraaórtica. **Nivel de evidencia A** . En pacientes de alto riesgo, la braquiterapia vaginal reduce eficazmente el riesgo de recidiva vaginal. **Nivel de evidencia A** . Se debe considerar la EBRT en pacientes con presunta enfermedad en estadio I-II con fuertes factores adversos, ganglios positivos o enfermedad en estadio avanzado para garantizar el control pélvico. **Nivel de evidencia A**

4. La adición de quimioterapia adyuvante a la radioterapia en pacientes con enfermedad de alto riesgo mejora la supervivencia global y libre de progresión. **Nivel de evidencia A**
5. Se debe considerar la quimiorradioterapia adyuvante para pacientes con enfermedad de alto riesgo en etapa temprana para aquellos con cánceres serosos y/o p53abn. **Nivel de evidencia B**
6. La radioterapia adyuvante sola proporciona una supervivencia libre de recurrencia similar a la de tres ciclos de quimioterapia adyuvante y braquiterapia vaginal, con un menor riesgo de recurrencia de los ganglios pélvicos y periaórticos. **Nivel de evidencia A**
7. Se debe considerar la quimiorradioterapia adyuvante o la quimioterapia adyuvante sola en pacientes con enfermedad en estadio III-IV y enfermedad abdominal con nódulos residuales de menos de 2 cm de diámetro. **Nivel de evidencia A**
8. Se está desarrollando una terapia dirigida para el cáncer de endometrio y se alienta la participación en ensayos clínicos. **Consenso profesional**
9. El uso de terapia hormonal adyuvante (progestágeno) no ha sido adecuadamente fundamentado. **Nivel de evidencia A**
10. Las pacientes con cáncer de endometrio en estadio avanzado y de alto riesgo deben ser tratadas, cuando sea posible, por un oncólogo ginecológico, que trabaje dentro de un equipo multidisciplinario. **Nivel de evidencia A**
11. Las pacientes con cáncer de endometrio suelen ser ancianas y frágiles, y esto debe tenerse en cuenta al prescribir terapia adyuvante. **Consenso profesional**

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Todos los autores contribuyeron por igual a este manuscrito.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Este capítulo actualiza la información publicada en FIGO Cancer Report 2018 (Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet* . 2018;143 Suppl 2:37–50).

CONFLICTOS DE INTERÉS

Fuera del trabajo presentado, MK informa haber recibido los gastos de viaje para la capacitación quirúrgica de Intuitive Surgical. Los otros autores no reportan conflictos de interés.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Fuente: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13866>

REFERENCIAS

1. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(suppl 2):51-58.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th ed. IARC; 2020.
3. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73.

4. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M, et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2017;145:200-207.
5. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016;22:4215-4224.
6. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer.* 2015;113:299-310.
7. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017;123:802-813.
8. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.* 2018;29:1180-1188.
9. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2020;38:3388-3397.
10. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of “multiple-classifier” endometrial carcinomas. *J Pathol.* 2020;250:312-322.
11. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31:12-39.
12. Winer I, Ahmed QF, Mert I, et al. Significance of lymphovascular space invasion in uterine serous carcinoma: what matters more; extent or presence? *Int J Gynecol Pathol.* 2015;34:47-56.

13. Stålberg K, Bjurberg M, Borgfeldt C, et al. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer - a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *Acta Oncol.* 2019;58:1628-1633.
14. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, et al. Substantial lymphovascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer—a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer.* 2015;51:1742-1750.
15. Aristizabal P, Graesslin O, Barranger E, et al. A suggested modification to FIGO stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;133:192-196.
16. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
17. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371:569-578.
18. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer.* 2010;46:2593-2604.
19. Cust AE. Physical activity and gynecologic cancer prevention. *Recent Results Cancer Res.* 2011;186:159-185.
20. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD, et al. Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2014;124:300-306.
21. Agency for Research on Cancer. Cancer tomorrow (website). Accessed April 25, 2021. <https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic->

isotype?type=1&population=900&mode=population&sex=2&-
cancer=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0

KOSKAS et al. | 57

22. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2015;51:1164-1187.
23. Wartko P, Sherman ME, Yang HP, Felix AS, Brinton LA, Trabert B. Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age U.S. women. *Cancer Epidemiol*. 2013;37:374-377.
24. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87-108.
25. Kogevinas M, Porta M. Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence. *IARC Sci Publ*. 1997;177-206.
26. Benoit L, Pauly L, Phelippeau J, Koskas M. Impact of sociodemographic characteristics on the quality of care in the surgical management of endometrial cancer: an analysis of a National Database in the United States. *GOI*. 2020;85:222-228.
27. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56:403-412.
28. Edmondson RJ, Crosbie EJ, Nickkho-Amiry M, et al. Markers of the p53 pathway further refine molecular profiling in high-risk endometrial cancer: A TransPORTEC initiative. *Gynecol Oncol*. 2017;146:327-333.
29. de Jonge MM, Auguste A, van Wijk LM, et al. Frequent homologous recombination deficiency in high-grade endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2019;25:1087-1097.
30. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of

carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol*. 2018;36:2044-2051.

31. Post CCB, Stelloo E, Smit VTHBM, et al. Prevalence and prognosis of lynch syndrome and sporadic mismatch repair deficiency in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021;djab029 [Online ahead of print].

32. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol*. 2011;12:38-48.

33. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1488-1494.

34. Visser NCM, Reijnen C, Massuger LFAG, Nagtegaal ID, Bulten J, Pijnenborg JMA. Accuracy of endometrial sampling in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017;130:803-813.

35. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Surg Pathol*. 2018;42:561-568.

36. van den Heerik ASVM, Horeweg N, de Boer SM, Bosse T, Creutzberg CL. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31:594-604.

37. Vrede SW, van Weelden WJ, Visser NCM, et al. Immunohistochemical biomarkers are prognostic relevant in addition to the ESMO-ESGO-ESTRO risk classification in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2021;161:787-794.

38. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1142-1150.
39. van der Putten LJM, Visser NCM, van de Vijver K, et al. L1CAM expression in endometrial carcinomas: an ENITEC collaboration study. *Br J Cancer.* 2016;115:716-724.
40. Trovik J, Wik E, Werner HMJ, et al. Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial. *Eur J Cancer.* 2013;49:3431-3441.
41. Zigelboim I, Goodfellow PJ, Gao F, et al. Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type. *J Clin Oncol.* 2007;25:2042-2048.
42. van der Putten LJM, Visser NCM, van de Vijver K, et al. Added value of estrogen receptor, progesterone receptor, and L1 cell adhesion molecule expression to histology-based endometrial carcinoma recurrence prediction models: an ENITEC collaboration study. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28:514-523.
43. Huang M, Hunter T, Slomovitz B, Schlumbrecht M. Impact of molecular testing in clinical practice in gynecologic cancers. *Cancer Med.* 2019;8:2013-2019.
44. Ugaki H, Kimura T, Miyatake T, et al. Intraoperative frozen section assessment of myometrial invasion and histology of endometrial cancer using the revised FIGO staging system. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:1180-1184.
45. Ozturk E, Dikensoy E, Balat O, Ugur MG, Aydin A. Intraoperative frozen section is essential for assessment of myometrial invasion but not for histologic grade confirmation in endometrial cancer: a ten-year experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:1415-1419.

46. Cade TJ, Quinn MA, McNally OM, Neesham D, Pyman J, Dobrotwir A. Predictive value of magnetic resonance imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: is radiological staging sufficient for planning conservative treatment? *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:1166-1169.
47. Epstein E, Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28:721-739.
48. St. Laurent JD, Davis MR, Feltmate CM, et al. Prognostic value of preoperative imaging: comparing 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography to computed tomography alone for preoperative planning in high-risk histology endometrial carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2020;43:714-719.
49. Tsuyoshi H, Tsujikawa T, Yamada S, Okazawa H, Yoshida Y. Diagnostic value of 18F-FDG PET/MRI for staging in patients with endometrial cancer. *Cancer Imaging*. 2020;20:75.
50. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol*. 2012;30:695-700.
51. Janda M, Gebski V, Davies LC, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1224-1233.
52. Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD006655.
53. Koskas M, Jozwiak M, Fournier M, et al. Long-term oncological safety of minimally invasive surgery in high-risk endometrial cancer. *Eur J Cancer*. 2016;65:185-191.
54. Gonthier C, Trefoux-Bourdet A, Koskas M. Impact of conservative

managements in young women with grade 2 or 3 endometrial adenocarcinoma confined to the endometrium. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27:493-499.

55. Koskas M, Bendifallah S, Luton D, Daraï E, Rouzier R. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. *Fertil Steril*. 2012;98:1229-1235.

56. Phelippeau J, Koskas M. Impact of radical hysterectomy on survival in patients with stage 2 type1 endometrial carcinoma: a matched cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:4361-4367.

57. Lindfors A, Heshar H, Adok C, Sundfeldt K, Dahm-Kähler P. Long-term survival in obese patients after robotic or open surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2020;158:673-680.

58. Kakkos A, Ver Eecke C, Ongaro S, et al. Robot-assisted surgery for women with endometrial cancer: surgical and oncologic outcomes
58 | KOSKAS et al.

within a Belgium gynaecological oncology group cohort. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47:1117-1123.

59. Jørgensen SL, Mogensen O, Wu CS, Korsholm M, Lund K, Jensen PT. Survival after a nationwide introduction of robotic surgery in women with early-stage endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Eur J Cancer*. 2019;109:1-11.

60. Koskas M, Rouzier R, Amant F. Staging for endometrial cancer: the controversy around lymphadenectomy - Can this be resolved? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29:845-857.

61. Koskas M, Genin AS, Graesslin O, et al. Evaluation of a method of predicting lymph node metastasis in endometrial cancer based on five pre-operative characteristics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;172:115-119.

62. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146:405-415.
63. Chan JK, Sherman AE, Kapp DS, et al. Influence of gynecologic oncologists on the survival of patients with endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:832-838.
64. Roland PY, Kelly FJ, Kulwicky CY, Blitzer P, Curcio M, Orr JW. The benefits of a gynecologic oncologist: a pattern of care study for endometrial cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 2004;93:125-130.
65. Elit LM, O'Leary EM, Pond GR, Seow H-Y. Impact of wait times on survival for women with uterine cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:27-33.
66. Strohl AE, Feinglass JM, Shahabi S, Simon MA. Surgical wait time: a new health indicator in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;141:511-515.
67. Matsuo K, Opper NR, Ciccone MA, et al. Time interval between endometrial biopsy and surgical staging for type I endometrial cancer: association between tumor characteristics and survival outcome. *Obstet Gynecol*. 2015;125:424-433.
68. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*. 1995;56:29-33.
69. Larson DM, Broste SK, Krawisz BR. Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 1998;91:355-359.
70. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3668-3675.
71. ASTEC Study Group, Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C,

Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373:125-136.

72. Panici PB, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1707-1716.

73. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375:1165-1172.

74. Wang L, Liu F. Meta-analysis of laparoscopy sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298:505-510.

75. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:459-476.e10.

76. Gu Y, Cheng H, Zong L, Kong Y, Xiang Y. Operative and oncological outcomes comparing sentinel node mapping and systematic lymphadenectomy in endometrial cancer staging: meta-analysis with trial sequential analysis. *Front Oncol*. 2020;10: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.580128>

77. Poulsen HK, Jacobsen M, Bertelsen K, et al. Adjuvant radiation therapy is not necessary in the management of endometrial carcinoma stage I, low-risk cases. *Int J Gynecol Cancer*. 1996;6:38-43.

78. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in*

Endometrial Carcinoma. *Lancet*. 2000;355:1404-1411.

79. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy

in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92:744-751.

80. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:137-146.

81. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2003;89:201-209.

82. Nout RA, Smit V, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010;375:816-823.

83. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3547-3556.

84. Ørtoft G, Hansen ES, Bertelsen K. Omitting adjuvant radiotherapy in endometrial cancer increases the rate of locoregional recurrences but has no effect on long-term survival: the Danish Endometrial Cancer Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:1429-1437.

85. Koskas M, Huchon C, Amant F. Characteristics and prognosis of patients with early-stage endometrial cancer who refuse adjuvant radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2016;141:428-433.

86. Kunneman M, Pieterse AH, Stiggelbout AM, et al. Treatment

preferences and involvement in treatment decision making of patients with endometrial cancer and clinicians. *Br J Cancer*. 2014;111:674-679.

87. van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30:2002-2007.

88. Maggi R, Lissoni A, Spina F, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer*. 2006;95:266-271.

89. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2008;108:226-233.

90. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *Eur J Cancer*. 2010;46:2422-2431.

91. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:1810-1818.

92. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:1273-1285.

93. Post CCB, de Boer SM, Powell ME, et al. Long-term toxicity and health-related quality of life after adjuvant chemoradiation

therapy or radiation therapy alone for high-risk endometrial cancer in the randomized PORTEC-3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109:975-986.

94. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:2317-2326.

95. Danish Gynecological Cancer Group. A Phase II Randomized Trial of Postoperative Chemotherapy or no Further Treatment for Patients With Node-negative Stage I-II Intermediate or High Risk Endometrial Cancer. *Clinicaltrials.gov* identifier: NCT01244789.

96. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:1766-1772.

97. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced (Stage III-IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress Her2/Neu (NCT01367002): updated overall survival analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26:3928-3935.

98. Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;65:201-207.

99. COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Group. Adjuvant medroxyprogesterone acetate in high-risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 1998;8:387-391.

100. Vandenput I, Trovik J, Leunen K, et al. Evolution in endometrial cancer: evidence from an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:316-322.

101. Takano M, Ochi H, Takei Y, et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer*. 2013;109:1760-1765.
102. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Role of wide/radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection in endometrial cancer with cervical involvement. *Gynecol Oncol*. 2001;83:72-80.
103. Sartori E, Gadducci A, Landoni F, et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11:430-437.
104. Vargo JA, Boisen MM, Comerci JT, et al. Neoadjuvant radiotherapy with or without chemotherapy followed by extrafascial hysterectomy for locally advanced endometrial cancer clinically extending to the cervix or parametria. *Gynecol Oncol*. 2014;135:190-195.
105. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2010;118:14-18.
106. Vandenput I, Van Calster B, Capoen A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment? *Br J Cancer*. 2009;101:244-249.
107. de Lange NM, Ezendam NPM, Kwon JS, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced-stage endometrial cancer. *Curr Oncol*. 2019;26:e226-e232.
108. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004;22:2159-2166.
109. Akram T, Maseelall P, Fanning J. Carboplatin and paclitaxel for

the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1365-1367.

110. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, et al. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2001;19:4048-4053.

111. Sorbe B, Andersson H, Boman K, Rosenberg P, Kalling M. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:803-808.

112. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020;38:3841-3850.

113. van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E, et al. Systemic review: radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. *Eur J Cancer.* 2016;65:172-181.

114. Podzielinski I, Randall ME, Breheny PJ, et al. Primary radiation therapy for medically inoperable patients with clinical stage I and II endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2012;124:36-41.

115. Guillon S, Popescu N, Phelippeau J, Koskas M. A systematic review and meta-analysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;146:277-288.

116. Koskas M, Yazbeck C, Walker F, et al. Fertility-sparing management of grade 2 and 3 endometrial adenocarcinomas. *Anticancer Res.* 2011;31:3047-3049.

117. Allsop JR, Preston J, Crocker S. Is there any value in the long-term follow up of women treated for endometrial cancer? *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:122.

118. Salvesen HB, Akslen LA, Iversen T, Iversen OE. Recurrence of endometrial carcinoma and the value of routine follow up. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:1302-1307.
119. Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, Nation JG, Robertson DI, Sangkarat S. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1994;55:229-233.
120. Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ.* 1997;157:879-886.
121. Ackerman I, Malone S, Thomas G, Franssen E, Balogh J, Dembo A. Endometrial carcinoma—relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse. *Gynecol Oncol.* 1996;60:177-183.
122. Kew FM, Roberts AP, Cruickshank DJ. The role of routine follow-up after gynecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15:413-419.
123. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;101:520-529.
124. Salani R, Nagel CI, Drennen E, Bristow RE. Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;123:205-207.
125. Berchuck A, Anspach C, Evans AC, et al. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1995;59:20-24.
126. Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2007;107:S241-S247.
127. Ezendam NPM, de Rooij BH, Kruitwagen RFPM, et al. Endometrial cancer SURvivors' follow-up carE (ENSURE): Less is more?

Evaluating patient satisfaction and cost-effectiveness of a reduced follow-up schedule: study protocol of a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19:227.

128. Nordin AJ. National Group of Gynaecology NSSG Leads. Mode of detection of recurrent gynecological malignancy: Does routine follow-up delay diagnosis and treatment? *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:1746-1748.

129. Leeson SC, Beaver K, Ezendam N, et al. The future for follow-up of gynaecological cancer in Europe. Summary of available data and overview of ongoing trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;210:376-380.

60 | KOSKAS et al.

130. Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res*. 2006;66:7810-7817.

131. Moline J, Eng C. Equality in lynch syndrome screening: why should we hold patients with endometrial cancer to a different standard? *J Clin Oncol*. 2014;32:2277.

132. Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M, et al. No increased risk of second cancer after radiotherapy in patients treated for rectal or endometrial cancer in the randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials. *J Clin Oncol*. 2015;33:1640-1646.

133. Gynecologic Oncology Group. A randomized trial of pelvic irradiation with or without concurrent weekly cisplatin in patients with pelvic-only recurrence of carcinoma of the uterine corpus. [Clinicaltrials.gov identifier: NCT00492778](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00492778).

134. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*.

2006;24:36-44.

How to cite this article: Koskas M, Amant F, Mirza MR,
Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. Int J
Gynecol Obstet. 2021;155(Suppl. 1):45–60. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13866>