

Efectos longitudinales de la quimioterapia adyuvante y la estadificación de los ganglios linfáticos en los resultados informados por las pacientes en sobrevivientes de cáncer de endometrio: un estudio de cohorte prospectivo

Longitudinal effects of adjuvant chemotherapy and lymph node staging on patient-reported outcomes in endometrial cancer survivors: a prospective cohort study

David Forse, MD; Mark L. Barbero, MD; Henrica M. J. Werner, PhD; Kathrine Woie, PhD; Nina Nordskar, MD; Elisabeth Berge Nilsen, MD; Marie Ellstrøm Engh, PhD; Ingvild Vistad, PhD; Astri Rege, MD; Margaret Sævik-Lode, MD; Stine Andreassen, MD; Ingrid S. Haldorsen, PhD; Jone Trovik, PhD; Camilla Krakstad, PhD

La mayoría de las pacientes con cáncer de endometrio con enfermedad localizada reciben un tratamiento eficaz y sobreviven durante mucho tiempo. El tratamiento primario es la histerectomía, a la que se pueden agregar procedimientos quirúrgicos de estadificación para evaluar la necesidad de terapia adyuvante. Faltan datos longitudinales sobre los resultados informados por los pacientes que comparen diferentes niveles de tratamiento primario, especialmente cuando se omite la radioterapia adyuvante.

Objetivo

Evaluamos el impacto de la linfadenectomía y la quimioterapia adyuvante en los síntomas, la función y la calidad de vida informados por los pacientes. Presumimos que estas modalidades de tratamiento afectarían sustancialmente los resultados informados por los pacientes durante el seguimiento.

Diseño del estudio

Incluimos prospectivamente a pacientes con cáncer de endometrio inscritas en el estudio en curso MoMaTEC2 ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02543710) Identifier: [NCT02543710](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02543710)). Se pidió a los pacientes que completaran los cuestionarios de resultados informados por los pacientes, el Cuestionario de calidad de vida C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Cuestionario de calidad de vida EN24 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer antes de la operación y al año y 2 años de seguimiento. Los dominios funcionales y los síntomas se analizaron para toda la cohorte y por tratamiento recibido. Para evaluar el efecto de las modificaciones del tratamiento individual, utilizamos modelos de regresión mixtos.

Resultados

Los datos de referencia estaban disponibles para 448 pacientes. De estos pacientes, 339 y 219 habían alcanzado el seguimiento de 1 y 2 años, respectivamente. El tratamiento incluyó histerectomía (más salpingooforectomía bilateral) sola (n=177), histerectomía y estadificación de ganglios linfáticos sin terapia adyuvante (n=133), o quimioterapia adyuvante independientemente del procedimiento de estadificación (n=138). En general, los pacientes informaron una mejora en el estado de salud global y la calidad de vida (+9 unidades; $P < 0,001$), un mayor funcionamiento emocional y social y un mayor interés y actividad sexual ($P < .001$ para todos) desde el inicio hasta el año 1, y estos resultados se mantuvieron estables en el año 2. Los promedios de las escalas funcionales y la calidad de vida fueron similares a las cohortes de referencia ponderadas por edad y sexo. El hormigueo, el entumecimiento y el linfedema aumentaron después del tratamiento. El grupo que recibió quimioterapia adyuvante tuvo una mayor reducción media en el funcionamiento físico (-6 frente a +2; $P = 0,002$) en el año 1, más neuropatía (+30 frente a +5; $P < 0,001$; año 1) en el año 1 y 2, y más linfedema en el año 1 (+11 vs +2; $P = .007$) que el grupo tratado solo con histerectomía y salpingooforectomía. En pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante, los resultados informados por los pacientes fueron similares, independientemente de los procedimientos de estadificación de los ganglios linfáticos. La quimioterapia adyuvante aumentó de forma independiente la fatiga, el linfedema y la neuropatía en modelos de regresión mixtos.

Conclusión

Las pacientes con cáncer de endometrio que recibieron quimioterapia adyuvante informaron un funcionamiento significativamente reducido y más síntomas hasta 2 años después del tratamiento. Para los pacientes tratados solo con cirugía, la estadificación quirúrgica no pareció afectar la calidad de vida o los síntomas en un grado medible durante el seguimiento. Por lo tanto, someter a los pacientes a la extirpación de los ganglios linfáticos para adaptar la terapia adyuvante parece justificado desde el punto de vista del paciente; sin embargo, se deben incrementar los esfuerzos para encontrar alternativas a la quimioterapia tradicional.

Introducción

El cáncer de endometrio es el sexto cáncer más común en las mujeres, con un riesgo de por vida que alcanza del 2% al 3% en muchos países industrializados.¹

La cirugía es la piedra angular del tratamiento, que consiste en histerectomía y salpingooforectomía bilateral, además de la estadificación de los ganglios linfáticos (LNS, por sus siglas en inglés) para evaluar el grado de propagación y radiación o quimioterapia adyuvante para pacientes con alto riesgo de recurrencia.²

Con una excelente supervivencia a 5 años >90 % para la enfermedad localizada, las complicaciones relacionadas con el tratamiento y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, por sus siglas en inglés) posterior al tratamiento están ganando atención. Los datos de resultados informados por el paciente (PRO) con respecto a estos problemas son limitados, pero sugieren beneficios para la cirugía mínimamente invasiva sobre la laparotomía,^{3,4}

biopsia de ganglio centinela sobre linfadenectomía,^{5,6} y posibles síntomas gastrointestinales a largo plazo en pacientes que reciben radioterapia adyuvante.^{7, 8, 9}

Se sabe poco sobre los efectos de la quimioterapia adyuvante en las sobrevivientes de cáncer de endometrio, en particular más allá del período de tratamiento inicial. Muchas instituciones, especialmente en los países nórdicos, han descontinuado el uso de la radioterapia adyuvante en favor de la quimioterapia, basándose en datos que sugieren una supervivencia igual o mejor.^{10, 11, 12}

y la posibilidad de reservar la radioterapia para el tratamiento de rescate. Los datos PRO para pacientes que se someten a este tipo de algoritmos de tratamiento pueden ayudar a identificar y cuantificar problemas relacionados con el tratamiento y contribuir a una mejor información para los pacientes y la priorización de los esfuerzos clínicos y la investigación, pero aún no están disponibles.

¿Por qué se realizó este estudio?

Los datos longitudinales sobre los resultados informados por el paciente (PRO) relacionados con el tratamiento en el cáncer de endometrio son limitados, especialmente con respecto al papel de la estadificación de los ganglios linfáticos (LNS) y la quimioterapia adyuvante.

Resultados clave

Los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante expresaron un peor funcionamiento físico y una mayor carga de síntomas, incluidos hormigueo y entumecimiento, linfedema y fatiga, que los pacientes que no recibieron quimioterapia. Las pacientes sometidas a LNS sin recibir terapia adyuvante no difirieron en PRO de las pacientes sometidas a histerectomía sola.

¿Qué añade esto a lo que se sabe?

Aunque el riesgo de linfedema con la linfadenectomía está establecido, esta conexión no se demostró en este gran estudio con PRO registradas prospectivamente y puede estar sobrevalorada en los algoritmos de tratamiento modernos. Por el contrario, la quimioterapia adyuvante tuvo claros efectos perjudiciales, lo que respalda una mayor estratificación para reducir el número de pacientes que necesitan quimioterapia, mediante la estadificación quirúrgica, nuevos biomarcadores o la expansión del arsenal terapéutico.

Evaluamos las PRO registradas prospectivamente en grupos de tratamiento definidos por las pautas nacionales noruegas para el tratamiento del cáncer de endometrio, que comprenden linfadenectomía selectiva o biopsia del ganglio centinela y quimioterapia adyuvante para casos de alto riesgo. Presumimos que someterse a linfadenectomía y/o quimioterapia adyuvante tendría efectos significativos en la salud que podrían detectarse mediante mediciones de resultados autoinformadas.

Métodos

Consideraciones éticas

El estudio ha sido aprobado de acuerdo con la legislación noruega por el Comité Regional Occidental para la ética de la investigación médica y sanitaria (REK2015/0548). Todos los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento informado por escrito.

Serie de pacientes

MoMaTEC2 es un estudio de fase 4 multicéntrico internacional en curso ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02543710) Identifier: [NCT02543710](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02543710)) para la implementación de la evaluación preoperatoria de los receptores hormonales como biomarcadores para guiar el tratamiento del cáncer de endometrio. Los PRO se recopilan como criterios de valoración secundarios. Todas las pacientes tratadas en los centros participantes noruegos que se sometieron a histerectomía entre el 15 de octubre de 2015 y el 11 de noviembre de 2020 fueron elegibles para este estudio. Las características clinicopatológicas y la información del tratamiento se recopilaron al inicio del estudio. Se excluyeron los pacientes con enfermedad avanzada (no reseca completamente en el tratamiento primario) y los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante distinto de la quimioterapia o tratamiento adicional de segunda línea debido a la recurrencia ([Figura 1](#)). Los detalles del tratamiento para los pacientes incluidos se detallan en [la Tabla 1](#) , y los principios de tratamiento se describen en detalle en [el Apéndice A](#) .

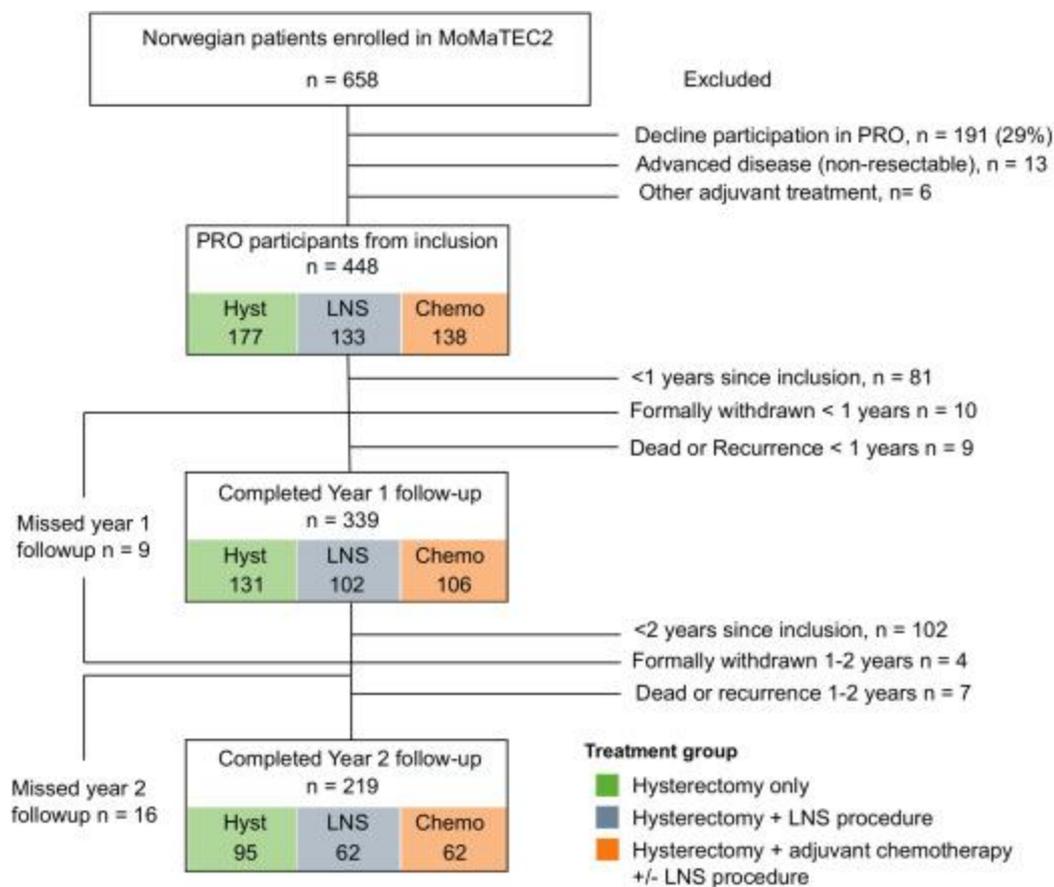


Figura 1 Diagrama de flujo de inclusión de pacientes

Tabla 1 Características clínico-patológicas de los pacientes incluidos en el estudio

<https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl1&pii=S0002-9378%2821%2900879-6>

Los datos se presentan como número (porcentaje) o mediana (RIC).

Grupo quimioterapia, pacientes histerectomía con quimioterapia adyuvante, con o sin SNL; *CEE*, cáncer de endometrio endometriode; *FIGO*, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; *Grupo Hyst*, pacientes que recibieron histerectomía sola; *IQR*: rango intercuartílico; *LNS*, estadificación de los ganglios linfáticos; *Grupo LNS*, pacientes que recibieron histerectomía con procedimiento LNS.

Forsse et al. Efectos del tratamiento sobre los resultados informados por los pacientes en sobrevivientes de cáncer de endometrio. Soy J Obstet Gynecol 2022.

Se obtuvo un consentimiento por separado para el seguimiento PRO en el momento de la inclusión, con 467 pacientes que aceptaron participar (tasa de participación del 71%). Los encuestados y no encuestados de PRO tenían perfiles clínicos en gran medida similares ([Tabla complementaria 1](#)).

Las pacientes incluidas en el estudio se agruparon en función del tratamiento recibido: histerectomía y salpingooforectomía bilateral (BSO) sola (grupo Hyst), histerectomía con BSO y LNS (grupo LNS) e histerectomía y BSO con quimioterapia adyuvante, con o sin LNS (grupo Chemo) ([Figura 1](#)).

Resultado informado por el paciente

El Cuestionario de Calidad de Vida C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) versión 3 y los cuestionarios EORTC QLQ-EN24 específicos para el cáncer de endometrio se completaron antes de la operación (línea de base) y

anualmente después del tratamiento. Estos cuestionarios están validados para describir dimensiones diferentes y complementarias de la función y los síntomas de las pacientes con cáncer de endometrio y están disponibles en noruego.^{13,14}

Los datos de referencia noruegos de EORTC QLQ-C30 se extrajeron de una encuesta anterior en una población noruega no seleccionada y se ajustaron por edad y sexo para reflejar la cohorte del estudio.¹⁵

Las escalas de función y síntomas se derivaron de acuerdo con el manual de puntuación de la EORTC.¹⁶ para las escalas que se consideraron relevantes para nuestro grupo de pacientes. Para las escalas funcionales, un cambio positivo significó una función mejorada. Para las escalas sintomáticas, un cambio positivo significa una mayor cantidad de síntomas, es decir, un deterioro. Se encontró que las tasas de respuesta para la mayoría de las escalas analizadas eran consistentemente altas (97 %–100 %) en cada punto de tiempo ([Tabla complementaria 2](#)). Las excepciones fueron el interés sexual y la actividad sexual con tasas de respuesta del 93 % y 94 %, respectivamente, al inicio del estudio.

Para evaluar el impacto clínico de los cambios en las escalas de la EORTC, se utilizó la *d* de Cohen para representar el tamaño del efecto, definido como el cambio en las medias dividido por la desviación estándar combinada.¹⁷

Establecimos puntos de corte para nuestra cohorte utilizando la desviación estándar de los valores de referencia. Los cambios se interpretaron de acuerdo con los criterios generales de Cohen de la siguiente manera: trivial <0,2; pequeño, 0,2–0,5; moderado, 0,5–0,8; y grande, >0,8. Estos valores son arbitrarios; sin embargo, se ha demostrado que el punto de corte de 0,5 es válido como sustituto de una diferencia clínicamente relevante en la evaluación de la CVRS.¹⁸

Comparamos estos tamaños de efecto con los puntos de corte basados en ancla publicados anteriormente¹⁹ y encontró poca desviación ([Tabla complementaria 3](#)).

Para explorar el desarrollo de síntomas relevantes a lo largo del tiempo, se realizó un análisis caso a caso de los elementos EORTC QLQ-EN24 con respecto al linfedema y la neuropatía (hormigueo y entumecimiento) en pacientes con un seguimiento completo de 2 años. Para este propósito, las respuestas de los ítems se dicotomizaron en “sin síntomas y leves” (“ninguno” o “poco”) y “síntomas moderados y severos” (“bastante” o “mucho”). Para el linfedema, se seleccionó la más grave de las 2 respuestas del ítem correspondiente.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron en R (versión 4.0.2; R Core Team 2020; R Foundation for Statistical Computing, Viena Austria).

Las entradas faltantes se analizaron para determinar si no eran aleatorias utilizando el paquete R "finalfit". La imputación se realizó de acuerdo con el manual de puntuación de la EORTC para calcular las escalas a pesar de los elementos faltantes si faltaba <50 % de los elementos relevantes.¹⁶

Las puntuaciones de escala faltantes ocurrieron con baja frecuencia ([Tabla complementaria 2](#)) y se eliminaron sin imputación adicional. Esto dio como resultado un análisis de caso completo para análisis estadísticos que comparan los cambios de un año a otro, excepto en los modelos mixtos lineales, que pueden manejar la falta de puntos de datos aleatorios en el análisis longitudinal a través del modelado de máxima verosimilitud.

Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fischer cuando correspondía, y las diferencias en las distribuciones de las variables continuas se evaluaron mediante la prueba de Mann-Whitney para 2 grupos o la prueba de Kruskal-Wallis para comparaciones de grupos múltiples.

Para evaluar los cambios en las escalas PRO a lo largo del tiempo para toda la cohorte, se usó la prueba de rango con signo de Wilcoxon para comparar los cambios en las medias desde el inicio hasta los años 1 y 2. Para evaluar las diferencias entre los grupos de tratamiento en puntos de tiempo específicos, se usó la prueba de Mann-Whitney usado. Para estos análisis, solo se incluyeron los casos con datos para el momento de interés.

Para explorar cómo las diferentes modalidades de tratamiento afectaron de forma independiente a las PRO, se evaluaron las magnitudes de los efectos de los cambios en la escala de la EORTC, tal como se describe en el Consorcio de datos sobre el establecimiento de estándares internacionales en el análisis de los resultados informados por los pacientes y los criterios de valoración de la calidad de vida.²⁰

Para cada escala, se ajustó un modelo mixto lineal (paquetes R "lme4" y "lmerTest") con la puntuación de la escala como variable dependiente, una intercepción aleatoria a nivel de sujeto, factores de tiempo y tratamiento como variables independientes y una covariable de puntuación inicial. Los efectos del tratamiento incluidos fueron la modalidad quirúrgica (laparoscopia o laparotomía), cualquier procedimiento de SNL, incluida la biopsia del ganglio centinela y la linfadenectomía pélvica con o sin linfadenectomía paraaórtica, y la quimioterapia adyuvante (sí o no). Se incluyeron los términos de interacción entre el tiempo y el LNS y el tiempo y la quimioterapia adyuvante para tener en cuenta las diferencias entre los años 1 y 2 de seguimiento. Además, se exploraron modelos separados donde los pacientes que se sometieron a una biopsia de ganglio centinela con la extirpación de ≤ 4 ganglios se agruparon con pacientes sin ningún muestreo de ganglio linfático. Los valores de p se informaron para todos los modelos mixtos. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos en todos los análisis.

Resultados

Al inicio del estudio, 448 pacientes habían dado su consentimiento para participar en el seguimiento PRO, de los cuales 339 y 219 pacientes habían alcanzado el seguimiento en el año 1 y el año 2, respectivamente ([Figura 1](#)). La SNL se había realizado en el 56 % de los pacientes participantes y el 32 % de los participantes había recibido quimioterapia adyuvante ([Tabla 1](#)). Los grupos de tratamiento tenían una distribución similar de edad e índice de masa corporal (IMC), pero diferían en el tratamiento y las características histopatológicas ([Tabla 1](#)). Los pacientes del grupo de quimioterapia se habían sometido con más frecuencia a laparotomía (69 % en comparación con el 32 % en el grupo de LNS y el 9 % en el grupo de Hyst; $P < 0,001$) ([Tabla 1](#)). Entre los pacientes del grupo de quimioterapia, el 39 % se había sometido a una disección paraaórtica en comparación con el 10 % en el grupo de LNS. Solo el 14% del grupo Chemo no se había sometido a ningún SNL. El grupo de quimioterapia tuvo un estadio significativamente más alto según lo define el sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y subtipos histológicos más agresivos ($p < 0,001$ para ambos). La tasa de recurrencias a los 2 años fue mayor en el grupo de quimioterapia (9,4 % frente a 4,5 % y 2,8 % para los grupos LNS e Hyst; $P = 0,039$).

Funcionamiento informado por el paciente

En la cohorte general, el estado de salud global y la calidad de vida (QoL) aumentaron desde el inicio hasta el año 1 (+9 unidades; $P < 0,001$) y permanecieron estables en el año 2 ([Tabla 2](#)). La función emocional aumentó moderadamente de una puntuación media de 75 a 87 en el año 1 y se mantuvo estable en el año 2 ($p < 0,001$). Los puntajes promedio de referencia para estas estimaciones estaban cerca o ligeramente por debajo de los valores de referencia de la población general, mientras que los valores más altos del año 1 estaban ligeramente por encima de los valores de referencia. Además, el funcionamiento sexual y la actividad sexual aumentaron después del tratamiento y se mantuvieron estables en el año 2.

Tabla 2 Cambios generales de la cohorte en las medias de la escala EORTC a lo largo del tiempo

<https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl2&pii=S0002-9378%2821%2900879>

Los datos se presentan como número y media (SD), a menos que se indique lo contrario.

Los tamaños del efecto se proporcionan en la [Tabla complementaria 3](#) .

ES , tamaño del efecto (basado en Cohen d); EORTC , Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer; CV , calidad de vida; DE , desviación estándar.

Forsse et al. Efectos del tratamiento sobre los resultados informados por los pacientes en sobrevivientes de cáncer de endometrio. *Soy J Obstet Gynecol* 2022.

a Las referencias son medias específicas por sexo y ponderadas por edad de una población noruega no seleccionada;¹⁵

b Los medios crecientes significan una función aumentada

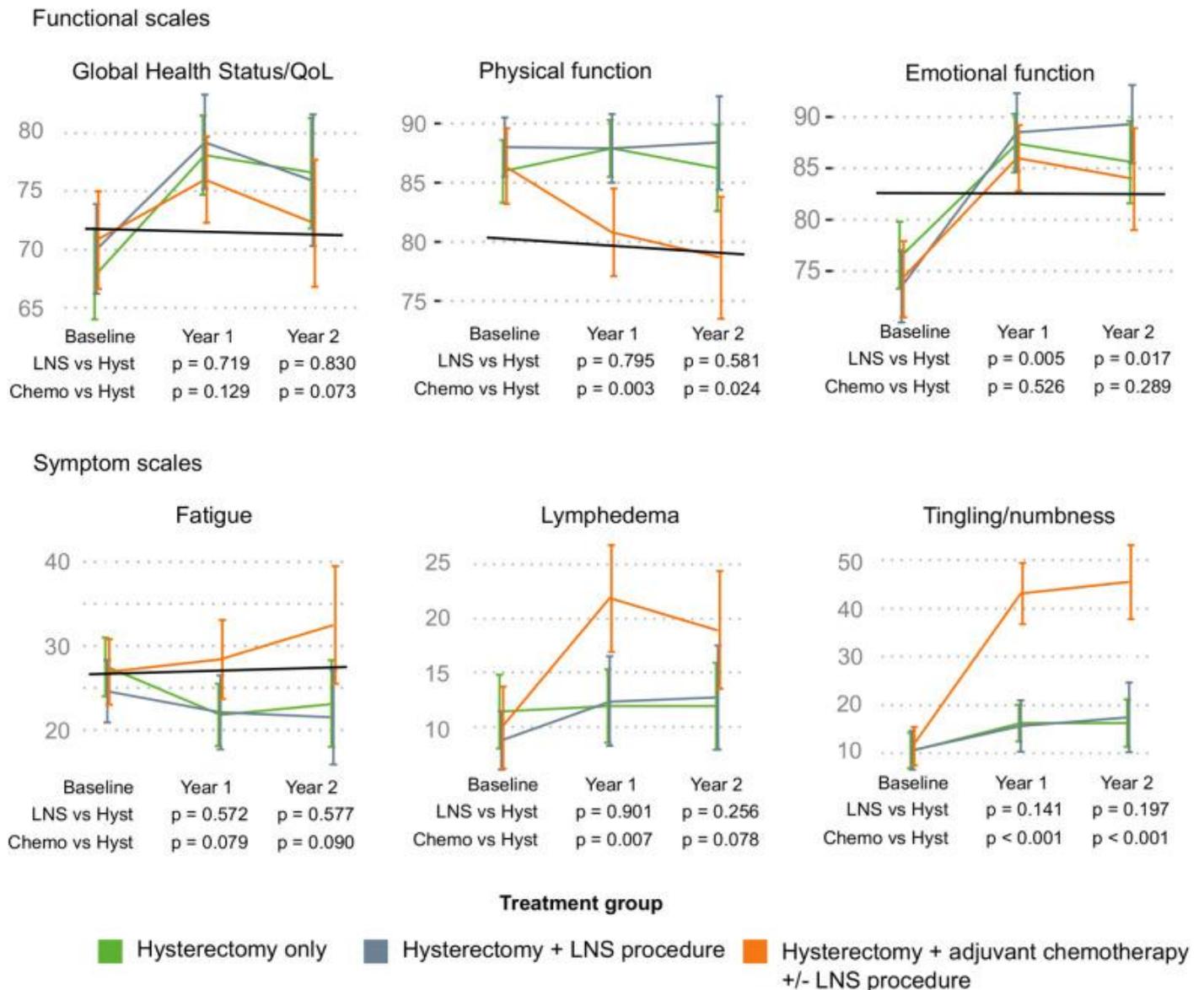
c Análisis de rango con signo de Wilcoxon de la diferencia de medias entre el año 1 y el valor inicial. Solo se han incluido pacientes con datos disponibles del año 1

d Análisis de rango con signo de Wilcoxon de la diferencia de medias entre el año 2 y el valor inicial. Solo se han incluido pacientes con datos disponibles del año 2

e Los valores de $p < 0,05$ son estadísticamente significativos

f Los medios crecientes significan un aumento de los síntomas.

Hubo un pequeño deterioro en el funcionamiento físico (-6 unidades en el año 1 y -8 unidades en el año 2) en el grupo de quimioterapia en comparación con el inicio, mientras que los cambios fueron triviales en los otros 2 grupos ([Figura 2](#) ; [Tabla complementaria 4](#)). La función emocional mejoró significativamente más en el grupo LNS que en el grupo Hyst ($P = 0,005$ en el año 1 y $P = 0,017$ en el año 2).



Síntomas informados por el paciente

Las puntuaciones medias de linfedema, hormigueo y entumecimiento y dolor muscular aumentaron significativamente para toda la cohorte desde el inicio hasta el año 1 y permanecieron elevadas en el año 2 ([Tabla 2](#)). El grupo de quimioterapia tuvo un gran aumento medio en hormigueo y entumecimiento en los años 1 y 2 (30 a 32 unidades), significativamente mayor que el aumento en el grupo Hyst (5 a 6 unidades; $P < 0,001$; entre los grupos en el año 1 y 2) ([Figura 2](#) ; [Tabla Suplementaria 4](#)). Además, se encontraron diferencias significativas entre los grupos para el linfedema en el año 1, con un aumento moderado de 11 unidades en el grupo Chemo en comparación con 2 (trivial) en el grupo Hyst ($p = 0,007$). No hubo diferencia entre los grupos en las escalas de síntomas entre los grupos Hyst y LNS.

Desarrollo de síntomas relacionados con el tratamiento

En general, el 76 % de los pacientes no informaron ningún síntoma de linfedema moderado o grave en ningún momento ([Figura 3](#) , A). Antes de la operación, el 10 % de los pacientes informaron síntomas de linfedema moderados o graves, mientras que un 13 % adicional informó síntomas moderados o graves que debutaron en el posoperatorio. De 27 pacientes que informaron síntomas de linfedema moderados o graves en el año 1, 12 habían informado síntomas moderados o graves al inicio ([Figura 3](#) , B). El debut de los síntomas de linfedema moderado o grave en el año 1 se redujo o se resolvió en un tercio de los pacientes en el año 2. En el año 2, 12 de 28 pacientes que informaron linfedema no habían informado previamente ningún síntoma o síntomas leves.

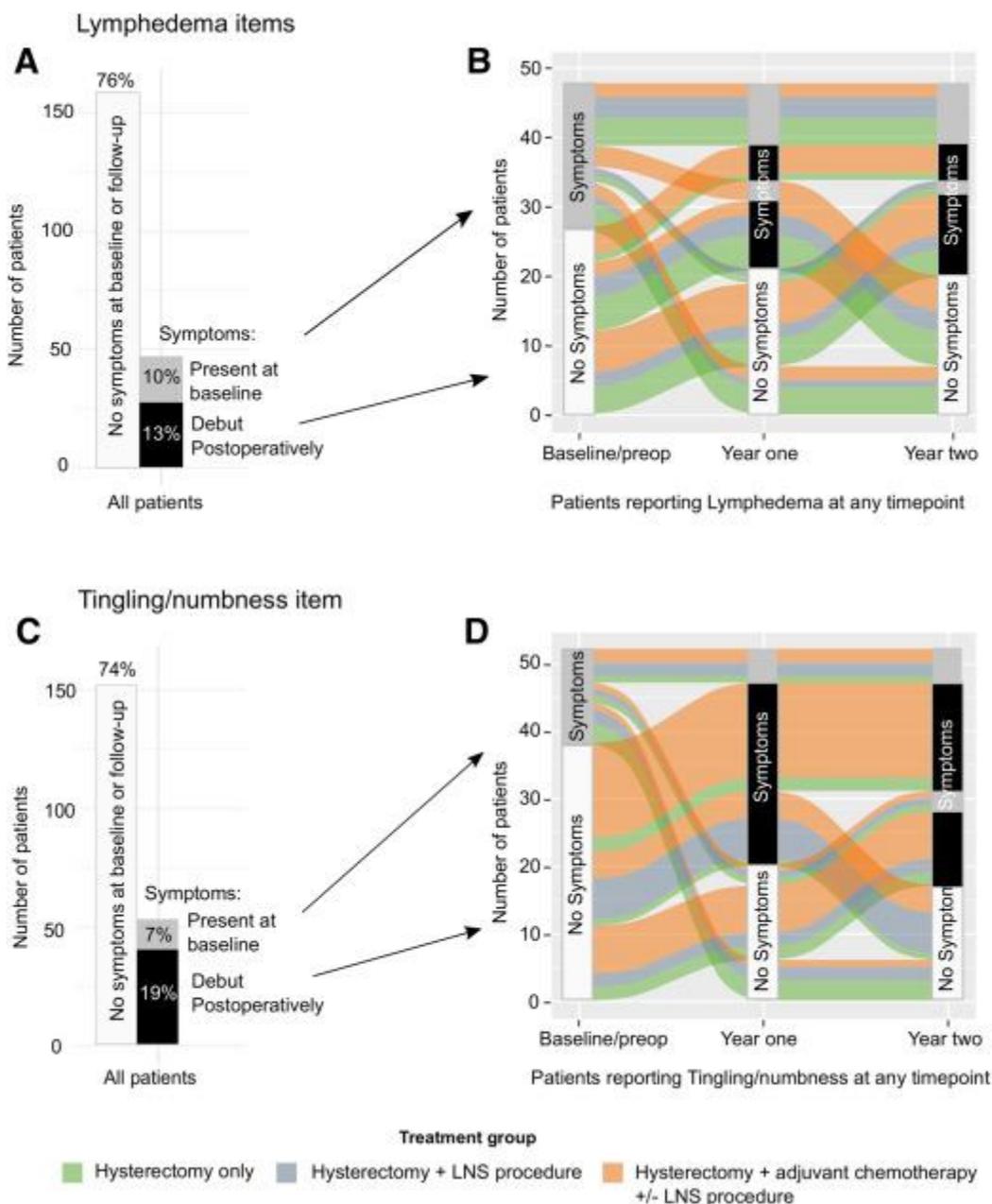


Figura 3 Análisis por casos de los síntomas relacionados con el tratamiento

Al inicio, el 7 % de todos los pacientes informaron hormigueo y entumecimiento moderados o intensos, mientras que el 19 % de los pacientes informaron debut en el año 1 y/o el año 2 ([Figura 3](#) , C). En el año 1, 27 de 30 pacientes que informaron síntomas de hormigueo y entumecimiento moderados o graves no informaron ningún síntoma o síntomas leves al inicio del estudio ([Figura 3](#) , D). De estos 27 pacientes, 16 informaron síntomas moderados o graves persistentes en el año 2, siendo 14 del grupo de quimioterapia.

Efecto específico del tratamiento en los resultados informados por el paciente

En modelos de regresión lineal mixtos ([Figura 4](#) ; datos completos en la [Tabla complementaria 5](#)), la quimioterapia adyuvante tuvo un efecto negativo independiente sobre la función física (coeficiente de regresión, $-7,5$; IC del 95 %, $-11,6$ a $-3,4$; $P < 0,001$) y función social ($-9,3$; IC 95 %, $-14,7$ a $-3,8$; $P = 0,002$) ([Figura 4](#) , A).

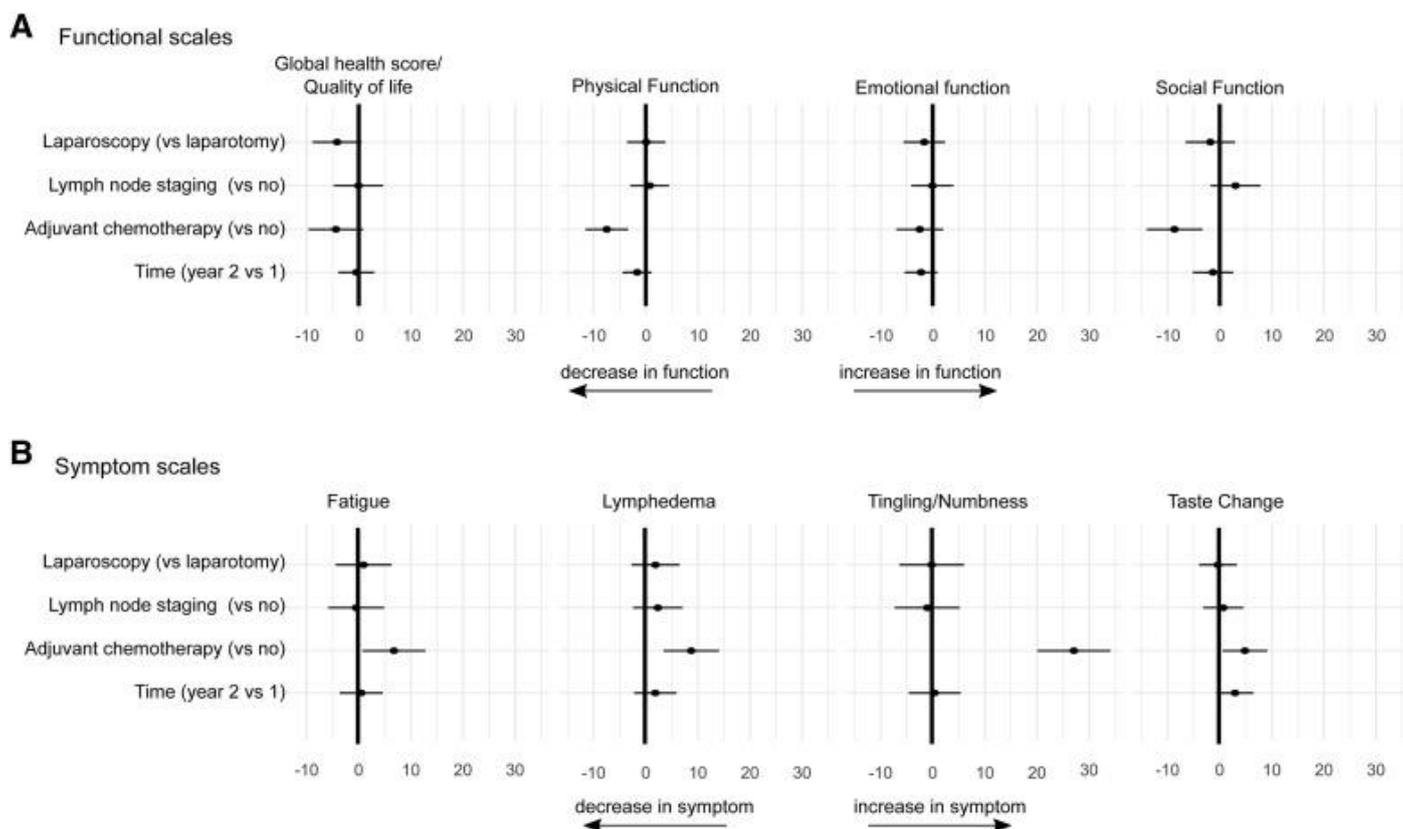


Figura 4 Estimaciones de efecto de tiempo y tratamiento en modelos mixtos lineales

Para las escalas de síntomas ([Figura 4](#) , B), la quimioterapia adyuvante tuvo un gran efecto creciente (perjudicial) sobre el hormigueo y el entumecimiento (coeficiente de regresión, $27,1$; IC 95 %, $20,1$ – $34,2$; $P < 0,001$) y menores efectos crecientes sobre la fatiga ($6,9$; IC 95 %, $0,9$ – $12,9$; $P = 0,025$), linfedema ($8,9$; IC 95 %, $3,6$ – $14,2$; $P = 0,001$) y cambio en el sentido del gusto ($5,0$; IC 95 %, $0,7$ – $9,3$; $P = .024$). No se identificó ningún efecto de LNS o modalidad quirúrgica en los modelos. No hubo una interacción relevante entre el tiempo y el tratamiento entre los años 1 y 2 después del tratamiento; por lo tanto, los efectos del tratamiento se consideraron estables durante este período ([Tabla complementaria 5](#)).

Como se puede argumentar que los pacientes sometidos a biopsia de ganglio centinela tienen un riesgo de morbilidad similar al de los pacientes sin linfadenectomía en comparación con los sometidos a linfadenectomía, esto se exploró en modelos separados. Al agrupar a los pacientes sin estadificación con los que se habían sometido a una biopsia del ganglio centinela y compararlos con los pacientes a los que se les había realizado linfadenectomía, no se identificó

ningún efecto significativo en la puntuación de linfedema ni se alteraron las estimaciones para la quimioterapia adyuvante ([Tabla complementaria 6](#)).

Comentario

Hallazgos principales

Hasta donde sabemos, presentamos el estudio más grande que investiga prospectivamente las PRO en pacientes tratados sin LNS para la enfermedad de bajo riesgo y quimioterapia adyuvante para la enfermedad de alto riesgo, omitiendo en gran medida la radioterapia adyuvante. En general, las pacientes con cáncer de endometrio tuvieron una buena calidad de vida posterior al tratamiento, funcionaron bien y expresaron pocos síntomas, pero se identificaron aumentos en el hormigueo, el entumecimiento y el linfedema a nivel de cohorte. Encontramos que los pacientes que se sometieron a quimioterapia adyuvante informaron con mayor frecuencia neuropatía a largo plazo, linfedema, fatiga y función física inferior. Por el contrario, entre las pacientes que no se sometieron a quimioterapia, no encontramos diferencias entre las que se sometieron a LNS y las tratadas con histerectomía y BSO solas.

Resultados en el contexto de lo que se sabe

Demostramos que las pacientes con cáncer de endometrio en general tienen una buena calidad de vida autoinformada y un buen funcionamiento 1 y 2 años después del tratamiento. Al inicio, el estado de salud global, la calidad de vida y la función emocional estaban por debajo de la referencia de la población promedio, pero aumentaron con el tiempo en todos los grupos de tratamiento. Estos hallazgos armonizaron con estudios prospectivos previos en poblaciones con cáncer de endometrio.^{21, 22, 23}

El aumento medio observado de la CdV y las escalas funcionales podría explicarse potencialmente por las puntuaciones iniciales bajas debido a un diagnóstico de cáncer recién recibido con síntomas asociados, ansiedad y afecto de los dominios de calidad de vida.

Nuestro estudio no demostró un vínculo claro entre el linfedema y el LNS. Se informó un aumento en la puntuación de linfedema para el grupo de quimioterapia, pero no para el grupo tratado con LNS sin quimioterapia adyuvante. Aunque la proporción de biopsia de ganglio centinela fue mayor en el grupo SNL y la proporción de linfadenectomía paraaórtica fue mayor en el grupo de quimioterapia, las tasas de linfadenectomía total, excluyendo la biopsia de ganglio centinela, fueron similares para los 2 grupos (73 % frente a 75 %). Los estudios transversales han informado aumentos medios significativos en las puntuaciones de linfedema autoinformadas en pacientes con linfadenectomía en comparación con los que no la tienen.^{24,25}

Es importante destacar que otras condiciones, además de la extirpación del tejido linfático, pueden provocar linfedema y probablemente tengan un impacto cada vez mayor en tiempos de seguimiento más prolongados, especialmente en una población con cáncer de endometrio con alta edad y carga de comorbilidad. Estos factores, combinados con puntos temporales específicos para el seguimiento, la corrección de los valores iniciales y la evitación del sesgo de recuerdo, podrían explicar por qué los resultados de los estudios longitudinales y transversales pueden diferir. La quimioterapia adyuvante no es un factor de riesgo reconocido para el linfedema en pacientes con cáncer de endometrio. Curiosamente, en modelos experimentales, el paclitaxel inhibe la neolinfangiogénesis, lo que implica una posible interferencia en el proceso de curación postoperatoria.²⁶

Además, la quimioterapia adyuvante basada en taxanos se ha relacionado como un factor de riesgo para el linfedema del brazo después de la cirugía de cáncer de mama con disección de los ganglios axilares, pero los datos clínicos son contradictorios.^{27,28}

El aumento de la neuropatía autoinformada después de recibir quimioterapia adyuvante armoniza con los estudios longitudinales en pacientes con cáncer de endometrio que recibieron radioquimioterapia en comparación con cualquiera de las modalidades adyuvantes solas.^{22,29}

Nuestros resultados confirmaron aún más este efecto y proporcionaron datos novedosos sobre la evolución de estos síntomas durante los primeros 2 años posteriores a la operación, con un inicio

tardío de los síntomas en algunos pacientes y una proporción sustancial de pacientes que informaron síntomas no resueltos en el año 2.

Implicaciones clínicas

Hemos identificado cambios específicos del tratamiento en los resultados autoinformados que son útiles al asesorar a los pacientes sobre el tratamiento adyuvante, ya que este es un grupo con una alta carga de comorbilidad y una esperanza de vida variable. El principal enfoque alternativo para los pacientes de alto riesgo, la radioterapia de haz externo adyuvante, probablemente no cause síntomas neurológicos, sino síntomas intestinales a largo plazo, con problemas persistentes en el seguimiento después de 10 a 15 años.^{7, 8, 9}; por lo tanto, el enfoque más prometedor para mejorar la calidad de vida en las sobrevivientes de cáncer de endometrio es probablemente una mayor individualización del tratamiento adyuvante. Recientemente, informamos que, a pesar de un aumento sustancial con el tiempo de la quimioterapia adyuvante en pacientes en etapa inicial o de alto riesgo en un hospital terciario noruego, las tasas de supervivencia y recurrencia no cambiaron para este grupo.³⁰

Se puede lograr una mayor reducción de pacientes que reciben quimioterapia adyuvante a través de una mejor estratificación, idealmente mediante la implementación de nuevos clasificadores, como biomarcadores de imágenes o subgrupos moleculares (p. ej., TCGA o ProMisE) en la planificación del tratamiento para estos pacientes.^{31,32}

y desarrollar y poner a disposición nuevos agentes terapéuticos para reemplazar la quimioterapia tradicional cuando sea posible.

Implicaciones de la investigación

El linfedema autoevaluado no se asoció a SNL en nuestro estudio. Sería interesante explorar en estudios futuros si esto es atribuible a problemas con las herramientas de medición, el tratamiento rápido y efectivo del linfedema, la adaptación del paciente o las diferencias culturales en el informe de los síntomas. Debido a la insuficiencia de datos, no fue posible explorar el efecto de los subgrupos de biopsia de ganglio linfático centinela en las PRO, y todavía faltan datos al respecto.³³

Finalizar la inclusión y maduración de los datos de MoMaTEC2 proporcionará una mejor comprensión del efecto de las diferentes técnicas de LNS y la evolución a largo plazo de los síntomas asociados.

Fortalezas y limitaciones

Nuestro estudio tiene varios puntos fuertes. Se debe enfatizar la importancia del registro prospectivo para los PRO, ya que los valores de referencia son determinantes importantes para los PRO a largo plazo. Estudios previos han identificado que la edad, el IMC, la comorbilidad, el estadio del tumor y el estado civil y socioeconómico son predictores importantes de PRO en el cáncer de endometrio.^{21,23,34} y estas variables se pueden aproximar incluyendo valores PRO de referencia. Además, limitamos nuestros análisis a sobrevivientes sin recaídas, excluyendo así el sesgo introducido por tratamientos sucesivos y cambios en el pronóstico. Los PRO para pacientes con enfermedad progresiva y recurrente diferían de los resultados de nuestro estudio, y las preguntas de investigación y los enfoques de evaluación deberían ser diferentes para estos grupos.

El cuestionario EORTC QLQ-EN24 utiliza 2 elementos para evaluar el linfedema de las extremidades inferiores y no está validado específicamente para detectar el linfedema secundario. Recientemente, se han desarrollado herramientas de medición validadas para detectar linfedema,^{35,36} pero estas herramientas no estaban disponibles al planificar nuestro estudio. En conjunto con la heterogeneidad de las técnicas de estadificación y los pequeños grupos que se someten a cada técnica, no se debe sacar una conclusión definitiva sobre el SNL y el linfedema. A pesar de esto, presentamos la falta de diferencia en el linfedema autoevaluado entre los grupos de tratamiento en este estudio como contraste con las diferencias obvias en los resultados después de la quimioterapia adyuvante y como un punto interesante que necesita un examen más detenido.

Nuestros resultados pueden estar sesgados por el hecho de que el tratamiento no es aleatorio sino que se basa en la evaluación del riesgo, lo que lleva a un agrupamiento desequilibrado de las modalidades de tratamiento, como una linfadenectomía más integral realizada en pacientes que reciben quimioterapia. Hemos intentado manejar esto a través de un análisis de modelo mixto, pero pocos pacientes incluidos que reciben quimioterapia sin LNS pueden influir hasta cierto punto en los efectos PRO aislados al comparar la quimioterapia y la cirugía linfática.

En nuestra población de estudio, el 71% de los pacientes aceptaron participar en el seguimiento PRO. Encontramos que los encuestados y los no encuestados tienen características clínicas similares, pero reconocemos que las diferencias sistemáticas entre los encuestados y los no encuestados son una posible fuente de sesgo. Una preocupación adicional pueden ser las diferencias en el tamaño de los grupos en los distintos momentos. Como esto es causado por diferentes tiempos de seguimiento debido a los diferentes tiempos desde la inclusión, no anticipamos que esto aumentaría el sesgo de selección. Para propósitos de interpretación, es importante apreciar que las conclusiones para la línea de base y el año 1 pueden ser más sólidas que las del año 2 debido a los grupos más grandes.

Conclusiones

Descubrimos que las pacientes con cáncer de endometrio que se someten a LNS sin recibir quimioterapia son comparables con las que no se someten a LNS y no experimentan ningún deterioro significativo desde el inicio hasta los años 1 y 2, mientras que las pacientes que reciben quimioterapia adyuvante tienen un mayor riesgo de experimentar neuropatía a largo plazo, linfedema, y fatiga y función física inferior. Teniendo en cuenta estos datos, es más urgente seguir esforzándose por individualizar el tratamiento adyuvante que adoptar nuevas técnicas de estadificación quirúrgica.

Apéndice A

Tratamiento en el estudio MoMaTEC2

El tratamiento estándar fue la histerectomía con salpingooforectomía bilateral (BSO). En los centros que se adhieren al algoritmo, se omitió la linfadenectomía en pacientes con enfermedad de bajo riesgo (histología endometriode grado 1 o 2 en la biopsia preoperatoria y grado 3 si <50 % de invasión miometrial en las imágenes) con inmunohistoquímica receptor de estrógeno (ER) y receptor de progesterona (PR)-expresiones positivas en la muestra endometrial preoperatoria. En el caso de ER o PR negativos en pacientes de bajo riesgo, se realizó una linfadenectomía pélvica. El nivel de expresión inmunohistoquímica se revisó en 2019 luego de un análisis intermedio que comparó los niveles de expresión derivados de la investigación con los niveles informados de forma rutinaria. Los puntos de corte originales de <1 % para ER y <10 % para PR se cambiaron a <30 % para ambos,

Las linfadenectomías pélvicas y paraaórticas se realizaron de forma rutinaria en pacientes de alto riesgo: endometriode grado 3 con infiltración miometrial profunda, cualquier histología no endometriode o sospecha de estadio >I del sistema de estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (imágenes, preoperatorio estado clínico y hallazgos perioperatorios). Se realizó omentectomía en pacientes con histología serosa y de células claras. En los centros de control se realizó biopsia de ganglio centinela para todos los grupos de riesgo, con linfadenectomía hemipélvica en caso de mapeo fallido. El modo de cirugía (laparotomía, laparoscopia o laparoscopia asistida por robot) varió dentro y entre los centros.

Tratamiento adyuvante

MoMaTEC2 no requiere seguir una determinada política de terapia adyuvante. Sin embargo, la política de tratamiento adyuvante se observa en Noruega y aboga por el uso de quimioterapia en lugar de radioterapia. De acuerdo con las guías nacionales, no se administra tratamiento adyuvante a pacientes con tumores de histología endometriode y FIGO I final, excepto IB con

diferenciación de grado 3. Para los pacientes considerados de alto riesgo posoperatorio (FIGO IB endometriode grado 3, cualquier histología no endometriode o cualquier estadio FIGO >I), el tratamiento estándar es 6 rondas de carboplatino más paclitaxel en intervalos de 3 semanas. El régimen podría acortarse o modificarse debido al estado del paciente a discreción del médico tratante. Para FIGO II con posibles márgenes de resección no libres, se puede considerar la braquiterapia.

Tabla complementaria 1 Características clínicas y patológicas de la cohorte estudiada en comparación con los pacientes que disminuyeron su participación en el registro de resultados informados por los pacientes

<https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tblS1&pii=S0002-9378%2821%2900879-6>

Los datos se presentan como número (porcentaje) o mediana (RIC).

CEE , cáncer de endometrio endometriode; FIGO , Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; IQR , rango intercuartílico.

Forsse et al. Efectos del tratamiento sobre los resultados informados por los pacientes en sobrevivientes de cáncer de endometrio. Soy J Obstet Gynecol 2022.

Tabla complementaria 2 Número de respuestas por escala de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer en cada momento de la evaluación

<https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tblS2&pii=S0002-9378%2821%2900879-6>

Los datos se presentan como número (porcentaje).

EORTC , Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer.

Forsse et al. Efectos del tratamiento sobre los resultados informados por los pacientes en sobrevivientes de cáncer de endometrio. Soy J Obstet Gynecol 2022.

a Responder solo si el entrevistado ha tenido actividad sexual durante las últimas 4 semanas.

Tabla complementaria 3 Tamaños del efecto *d* de Cohen para las escalas incluidas de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer calculadas en función de las puntuaciones iniciales de la población del estudio y comparadas con las guías de referencia basadas en anclas publicadas disponibles para la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer Core Quality of Life cuestionario

<https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tblS3&pii=S0002-9378%2821%2900879-6>¹⁹

Los datos se presentan como número.

C30 , cuestionario general de cáncer: 30 ítems; EN24 , cuestionario de cáncer de endometrio: 24 ítems; DE , desviación estándar de la puntuación en la evaluación inicial.

Forsse et al. Efectos del tratamiento sobre los resultados informados por los pacientes en sobrevivientes de cáncer de endometrio. Soy J Obstet Gynecol 2022.

a Los medios crecientes significan una función aumentada

b Los medios crecientes significan un aumento de los síntomas.

Tabla complementaria 4 Cambios en las medias de la escala de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer en los años 1 y 2 en comparación con la puntuación media inicial por subgrupo de tratamiento

<https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tblS4&pii=S0002-9378%2821%2900879-6>

La magnitud de los cambios se evalúa por el tamaño del efecto del cambio (Cohen d). Se realiza una comparación estadística del cambio desde el inicio entre el grupo de tratamiento y el grupo de histerectomía solamente con la prueba de Mann-Whitney. En la [Tabla complementaria 3](#) se proporcionan más detalles.

Grupo quimioterapia, pacientes que reciben histerectomía con quimioterapia adyuvante, con o sin *Hyst grupo*, pacientes que reciben histerectomía sola; *L*, grande; *LNS*, estadificación de los ganglios linfáticos; *grupo LNS*, pacientes que recibieron histerectomía con LNS; *M*, moderado; *S*, pequeño; *T*, banal.

Forsse et al. Efectos del tratamiento sobre los resultados informados por los pacientes en sobrevivientes de cáncer de endometrio. Soy J Obstet Gynecol 2022.

- a Los medios crecientes significan una función aumentada**
- b Los valores de $p < 0,05$ son estadísticamente significativos**
- c Los medios crecientes significan un aumento de los síntomas.**

Tabla complementaria 5 Estimaciones de los efectos del tiempo y del tratamiento en modelos mixtos lineales para las escalas de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer

<https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tblS5&pii=S0002-9378%2821%2900879-6>

Los valores de p se obtuvieron mediante la estimación de grados de libertad de Satterthwaite.

IC: intervalo de confianza; *LNS*, estadificación de los ganglios linfáticos (incluida la biopsia del ganglio centinela).

Forsse et al. Efectos del tratamiento sobre los resultados informados por los pacientes en sobrevivientes de cáncer de endometrio. Soy J Obstet Gynecol 2022.

- a Una estimación del efecto positivo significa una mayor función**
- b Los valores de $p < 0,05$ son estadísticamente significativos**
- c Una estimación del efecto positivo significa un aumento de los síntomas.**

Tabla complementaria 6 Estimaciones del efecto del modelo mixto lineal de los efectos del tiempo y del tratamiento para las escalas de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, con agrupaciones alternativas de procedimientos de estadificación de ganglios linfáticos

<https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tblS6&pii=S0002-9378%2821%2900879-6>

SLN se agrupó sin estadificación de ganglios linfáticos y se comparó con linfadenectomía (pélvica con o sin paraaórtica). Los valores de p se obtuvieron mediante la estimación de grados de libertad de Satterthwaite.

IC: intervalo de confianza; *LA*, linfadenectomía; *SLN*, biopsia de ganglio centinela.

Forsse et al. Efectos del tratamiento sobre los resultados informados por los pacientes en sobrevivientes de cáncer de endometrio. Soy J Obstet Gynecol 2022.

- a Una estimación del efecto positivo significa una mayor función**
- b Los valores de $p < 0,05$ son estadísticamente significativos**
- c Una estimación del efecto positivo significa un aumento de los síntomas.**

Referencias

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory: cancer today. 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/about>. Accessed March 5, 2021.
2. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2053–64.
3. Janda M, Gebiski V, Brand A, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:772–80.
4. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27:5331–6.
5. Helgers RJA, Winkens B, Slangen BFM, Werner HMJ. Lymphedema and post-operative complications after sentinel lymph node biopsy versus lymphadenectomy in endometrial carcinomas—a systematic review and metaanalysis. *J Clin Med* 2020;10:120.
6. Leitao MM Jr, Zhou QC, Gomez-Hidalgo NR, et al. Patient-reported outcomes after surgery for endometrial carcinoma: prevalence of lower extremity lymphedema after sentinel lymph node mapping versus lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2020;156:147–53.
7. de Boer SM, Nout RA, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Long-term impact of endometrial cancer diagnosis and treatment on health-related quality of life and cancer survivorship: results from the randomized PORTEC2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93: 797–809.
8. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer* 2012;48:1638–48.
9. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1692–700.
10. 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.
11. 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;95:266–71.
12. 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;108:226–33.
13. Stukan M, Zalewski K, Mardas M, et al. Independent psychometric validation of European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Endometrial Cancer Module (EORTC QLQEN24). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018;27.
14. Greimel E, Nordin A, Lanceley A, et al. Psychometric validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Endometrial Cancer Module (EORTC QLQEN24). *Eur J Cancer* 2011;47:183–90.
15. Fosså SD, Hess SL, Dahl AA, Hjerstad MJ, Veenstra M. Stability of health-related quality of life in the Norwegian general population and impact of chronic morbidity in individuals with and without a cancer diagnosis. *Acta Oncol* 2007;46:452–61.
16. Fayers PM, AN BK, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual. 3rd ed. 2001. Available at: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SC_manual.pdf. Accessed Dec. 10, 2020.
17. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 1988. Available at: <http://www.utstat.toronto.edu/wbrunner/oldclass/378f16/readings/CohenPower.pdf>. Accessed Dec. 13, 2020.

18. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003;41:582–92.
19. Cocks K, King MT, Velikova G, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer* 2012;48:1713–21.
20. Coens C, Pe, Pe M, Dueck AC, et al. International standards for the analysis of quality-of-life and patient-reported outcome endpoints in cancer randomised controlled trials: recommendations of the SISAQOL Consortium. *Lancet Oncol* 2020;21:e83–96.
21. Ferrandina G, Petrillo M, Mantegna G, et al. Evaluation of quality of life and emotional distress in endometrial cancer patients: a 2-year prospective, longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2014;133:518–25.
22. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17: 1114–26.
23. Zandbergen N, de Rooij BH, Vos MC, et al. Changes in health-related quality of life among gynecologic cancer survivors during the two years after initial treatment: a longitudinal analysis. *Acta Oncol* 2019;58:790–800.
24. Angioli R, Plotti F, Cafà EV, et al. Quality of life in patients with endometrial cancer treated with or without systematic lymphadenectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:539–43.
25. van de Poll-Franse LV, Pijnenborg JM, Boll D, et al. Health related quality of life and symptoms after pelvic lymphadenectomy or radiotherapy vs. no adjuvant regional treatment in early-stage endometrial carcinoma: a large populationbased study. *Gynecol Oncol* 2012;127:153–60.
26. Zamora A, Alves M, Chollet C, et al. Paclitaxel induces lymphatic endothelial cells autophagy to promote metastasis. *Cell Death Dis* 2019;10:956.
27. Cariati M, Bains SK, Grootendorst MR, et al. Adjuvant taxanes and the development of breast cancer-related arm lymphoedema. *Br J Surg* 2015;102:1071–8.
28. Swaroop MN, Ferguson CM, Horick NK, et al. Impact of adjuvant taxane-based chemotherapy on development of breast cancerrelated lymphedema: results from a large prospective cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151:393–403.
29. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2019;380:2317–26.
30. Forsse D, Berg HF, Bozickovic O, et al. Maintained survival outcome after reducing lymphadenectomy rates and optimizing adjuvant treatment in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;160:396–404.
31. Kommos S, McConechy MK, Kommos F, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018;29:1180–8.
32. 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;38:3388–97.
33. Obermair HM, O'Hara M, Obermair A, Janda M. Paucity of data evaluating patient centred outcomes following sentinel lymph node dissection in endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol Rep* 2021;36: 100763.
34. Smits A, Lopes A, Bekkers R, Galaal K. Body mass index and the quality of life of endometrial cancer survivors—a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015;137:180–7.
35. Carter J, Huang HQ, Armer J, et al. GOG 244 - the lymphedema and Gynecologic cancer (LEG) study: the association between the gynecologic cancer lymphedema questionnaire (GCLQ) and lymphedema of the lower extremity (LLE). *Gynecol Oncol* 2019;155:452–60.
36. Yost KJ, Cheville AL, Weaver AL, Al Hilli M, Dowdy SC. Development and validation of a self-report lower-extremity lymphedema screening questionnaire in women. *Phys Ther* 2013;93:694–703

