

Cáncer de endometrio

JOSÉ M. SAADI

JUAN PABLO CORTEZ

DIEGO ODETTO

SECCIÓN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA, SERVICIO DE GINECOLOGÍA
HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES (ARGENTINA)

Resumen

El cáncer de endometrio es, en la Argentina, el segundo cáncer en frecuencia del tracto genital, después del cáncer de cuello uterino. Es una neoplasia predominantemente de la posmenopausia, que se presenta en el 80 % de los casos con episodios repetidos de metrorragia. Es importante el asesoramiento sobre los síntomas o situaciones por las cuales deben consultar. A las mujeres posmenopáusicas se les debe advertir sobre la importancia de la consulta médica temprana ante la presencia de sangrados vaginales. En países desarrollados es el cáncer ginecológico más frecuente. La tasas de incidencia en estos países representan 14,7 casos/100.000 mujeres con una mortalidad de 2,3/100.000 mujeres. La mayoría de los casos no se pueden prevenir, pero la reducción de factores de riesgo puede disminuir la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Es muy importante dar a conocer a todas las mujeres los factores de riesgo y síntomas del cáncer de endometrio.

Palabras clave

Cáncer de endometrio; síntomas; factores de riesgo.

Objetivos

- Describir las características generales de la enfermedad e identificar los factores de riesgo personales en cáncer de endometrio.

- Reconocer las manifestaciones clínicas y su metodología diagnóstica.
- Describir la forma de propagación y los estadios de la enfermedad.
- Definir los tumores de acuerdo a la clasificación de bajo o alto riesgo.
- Comprender el rol de la cirugía para la estadificación.
- Diferenciar las opciones terapéuticas para los diferentes estadios.

Introducción

El cáncer de endometrio (CE) corresponde al tumor maligno más frecuente del tracto genital femenino en países desarrollados, donde ocurren casi dos tercios de todos los casos⁽²⁾ y ocupa el sexto lugar en frecuencia a nivel mundial. En nuestro país, a pesar de las limitaciones en información estadística el cáncer de endometrio es el segundo tumor ginecológico más frecuente representando el 6 % de todos los cánceres en mujeres. La tasa de incidencia estandarizada por edad varía de 1 a 30 casos por 100.000 mujeres en los países de todo el mundo, su frecuencia es mayor en mujeres menopáusicas, sin embargo existe la posibilidad de presentación en mujeres jóvenes asociada a causas como obesidad, exposición a terapias hormonales o al mayor conocimiento de ciertos síndrome genéticos/hereditarios que pueden predisponer a este tipo de tumor.

Alrededor del 75 % de las pacientes con cáncer de endometrio, presentan al momento del diagnóstico tumores en estadios iniciales, localizados en el útero, lo cual, en la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), utilizada para estadificar estos tumores, son estadio I o II.

El 90 % de los cánceres de endometrio son esporádicos pero aproximadamente un 10 % tienen bases hereditarias, dentro de los cuales el Síndrome de Lynch ocupa el lugar más representativo de este subgrupo.⁽³⁾

La sobrevida a 5 años de estas pacientes es directamente proporcional al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, siendo del 91-74 % en estadios I-II, a 57 %-20 % en estadios III y IV respectivamente.⁽⁴⁾ Esta sobrevida también se ve afectada dependiendo de las características histológicas del tumor como el tipo histológico y el grado histológico.

Desde el punto de vista fisiopatológico se distinguen dos tipos distintos de carcinomas de endometrio (**TABLA 1**):

- El **Tipo 1**, que representa al 70-80 % de los CE, cuyo tipo histológico más frecuente es el *carcinoma endometriode* (CEE), el cual se presenta como una neoplasia de bajo grado, diploides, receptores hormonales positivos, en mujeres obesas y expuestas al hiperestrogenismo. Estas suelen presentar un mejor pronóstico y se lo encuentra frecuentemente asociados con endometrios hiperplásicos.
- Los **Tipo 2** (20-30 %) cuyo tipo histológico más frecuente es el *carcinoma seroso* (CS) no endometriode, representan una neoplasia de alto grado, aneuploides, pobremente diferenciados, negativas a los receptores hormonales y asociadas con mayor riesgo de metástasis y con pronóstico desfavorable. Son tumores indiferenciados, que tienden a producir un engrosamiento excesivo del endometrio, aunque no es infrecuente que puedan diagnosticarse también con endometrios finos o atróficos.

Diferentes estudios demostraron que los tipos histológicos de bajo riesgo, como los adenocarcinomas endometrioides grado 1 y 2, presentan

una sobrevida a 5 años cercana al 90 %. De modo contrario, las pacientes pertenecientes al grupo de alto riesgo, tumores serosos, células claras, carcinosarcomas y endometrioides grado 3, presentan una sobrevida a los 5 años del 75 %, lo cual deja de manifiesto la agresividad de estas variantes de tumores.^(6, 4, 32)

CARACTERÍSTICA	TIPO 1	TIPO 2
Edad de presentación	Perimenopáusica	Postmenopáusica
Estimulación hormonal (estrogénica)	Presente	Ausente
Tipo histológico	Endometroide	Seroso papilar, células claras, carcinosarcomas
Grado nuclear	Bajo	Alto
Pronóstico	Bueno	Desfavorable
Alteraciones genéticas	- Mutación PTEN - Inestabilidad de microsatélites - Mutación K-ras	Mutación P53

TABLA 1

Manifestación clínica

La principal manifestación clínica del cáncer de endometrio es el sangrado de la postmenopausia, a veces referida por la paciente como un flujo amarronado, este signo se presenta en el 90 % de las pacientes con cáncer de endometrio. No toda metrorragia de la postmenopausia es un cáncer de endometrio, las principales causas son la atrofia, endometritis, pólipos endometriales y sólo el 10-15 % de estas, corresponde a tumores de endometrio.

En mujeres en estado premenopáusico, en quienes la probabilidad de presentar cáncer de endometrio es menos frecuente, debe sospecharse ante la presencia de sangrados uterinos anormales que no responden a los tratamientos médicos de la metrorragia. Ante la presencia de un sangrado uterino anormal persistente en este subgrupo de mujeres, nos debe hacer sospechar la posibilidad de alguna patología del endometrio y obtener una biopsia de endometrio para confirmar el diagnóstico. No está de más aclarar que siempre debemos realizar un examen exhaustivo del cuello uterino para descartar cualquier patología a dicho nivel.

Otras formas menos comunes de presentación son: distensión abdominal, dolor pelviano o abdominal, piometra (colección purulenta dentro de la cavidad endometrial), tumoración pelviana, síntomas gastrointestinales inespecíficos, cambios en la función vesical o intestinal o hematometra. Cuando se presentan estos síntomas de compromiso de otros órganos o del peritoneo estamos en presencia de una situación más compleja en donde seguramente la enfermedad se encuentre en etapas más avanzadas a nivel local en la pelvis o a distancia.

Diagnóstico

Ante una metrorragia de la postmenopausia, es recomendable realizar un exhaustivo interrogatorio, sobre las características de los síntomas y su momento de aparición:

- ¿Cuándo comenzó el sangrado? ¿Hubo factores desencadenantes, trauma?
- ¿Qué características tiene el sangrado: duración, postcoital, cantidad?

- Síntomas asociados: ¿dolor, fiebre, urinarios o gastrointestinales? ¿Qué medicación toma habitualmente (hormonas, anticoagulantes)?
- ¿Hay antecedentes familiares de cáncer de mama, colon y endometrio?
- ¿Cuál fue la fecha de última menstruación y de último control con PAP?

También en el momento de la consulta debemos considerar los factores de riesgos asociados a esta patología como ser:

- Edad. Postmenopausia
- Obesidad, hipertensión, diabetes mellitus (síndrome metabólico)
- Terapia de reemplazo hormonal sin oposición de progesterona
- Tamoxifeno
- Nuliparidad, infertilidad, anovulación crónica
- Antecedentes personales o hereditarios de cáncer de mama, ovario y colon
- Hiperplasia endometrial con atipia
- Cáncer hereditario colorrectal no polipoide

Métodos complementarios

La ecografía ginecológica, especialmente la realizada por vía transvaginal, nos permite la evaluación del espesor de la línea endometrial. Su engrosamiento o su heterogeneidad puede ser predictivo de patología orgánica y hacer necesaria entonces la realización de una biopsia del endometrio (**FIGURA 1**). Por el contrario, ante endometrios lineales o finos (menores de 5 mm de espesor) la posibilidad de patología

orgánica es remota; sin embargo, ante la persistencia de los síntomas en esta situación obliga a obtener una biopsia.

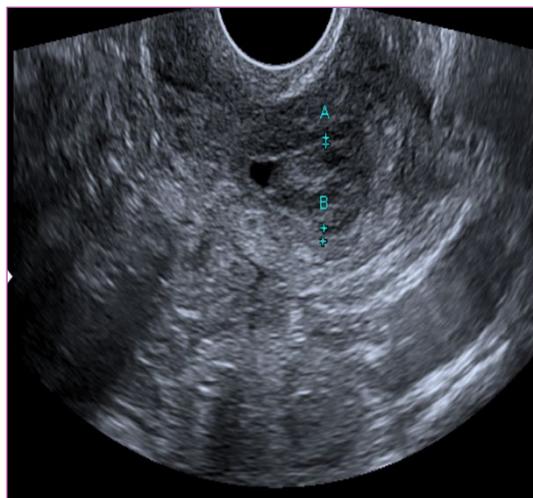


FIGURA 1. IMAGEN ECOGRÁFICA DEL ENDOMETRIO ENGROSADO Y HETEROGÉNEO

Ante la persistencia o repetición de los sangrados, siempre debe realizarse el estudio histológico del endometrio, independientemente del espesor de la línea endometrial, ya que algunos carcinomas (sobre todo los más indiferenciados) pueden presentarse con endometrios finos, como se describió previamente.

El raspado uterino total y fraccionado es el método clásico para realizar el diagnóstico. Es total porque involucra toda la cavidad uterina, y fraccionado porque se toman muestras separadamente del canal endocervical y del cuerpo uterino.

En este procedimiento quirúrgico, que se lleva a cabo bajo anestesia general, se efectúa el estudio completo del canal endocervical primero y, luego de la dilatación del orificio cervical interno, mediante la extracción de tejido endometrial mediante legrado de todas las caras de la cavidad endometrial. Permite el diagnóstico en la mayoría de los casos, aunque

tiene un pequeño porcentaje de falsos negativos, sobre todo cuando hay pequeños carcinomas que se ubican en pólipos o en sitios de la cavidad endometrial que pueden no ser incluidas en la toma de la muestra.

La biopsia transhisteroscópica es el método ideal (*gold standard*) de diagnóstico del cáncer de endometrio. Este procedimiento nos proporciona una visualización directa de la cavidad uterina mediante la introducción de una cámara en su interior a través del orificio cervical externo, permitiendo evaluar el canal endocervical y la cavidad uterina propiamente dicha. Esto nos facilita hacer una inspección detallada de toda la superficie endometrial y en el caso de encontrar lesiones en su interior, identificar y direccionar la toma de biopsia visualizándola (FIGURA 2). Esta maniobra nos permite disminuir la tasa de falsos negativos, ya que vamos directamente a biopsiar la lesión que estamos viendo en el momento. Generalmente puede ser realizada en el consultorio sin la necesidad de utilizar anestesia general, lo que simplifica el procedimiento y evita los riesgos de la anestesia general, o en casos en que la paciente sienta mucho dolor o la patología lo impida, se puede realizar con sedación en una sala de cirugía ambulatoria.

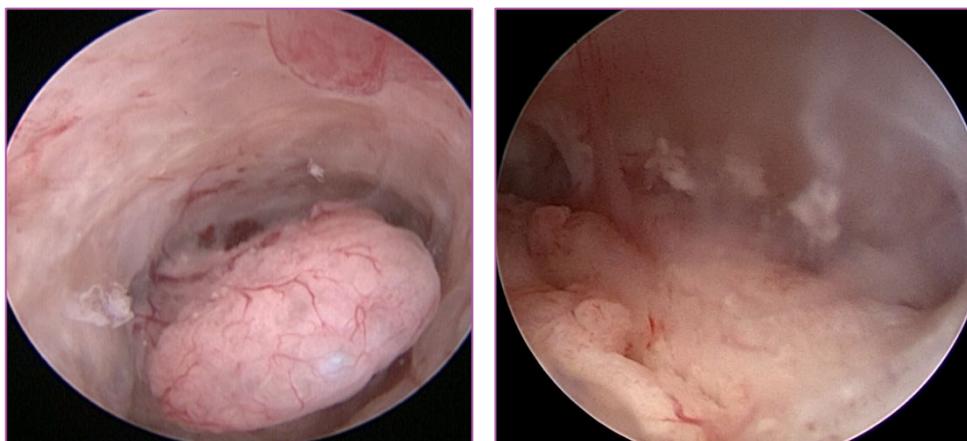


FIGURA 2. LESIONES SOSPECHOSAS OBSERVADAS POR HISTEROSCOPIA

Como describimos previamente, este tipo de tumor suele dar síntomas habituales que motivan a la consulta y con ello a la búsqueda del diagnóstico. Es por esto que los métodos de prevención o pesquisa para esta enfermedad no tienen valor específico. Es importante el asesoramiento sobre los síntomas o situaciones por las cuales deben consultar. A las mujeres posmenopáusicas se les debe advertir sobre la importancia de la consulta médica temprana ante la presencia de sangrados vaginales. Al grupo de pacientes con riesgo aumentado (antecedente de hiperplasia endometrial con atipias y cáncer hereditario colorrectal no polipoideo o síndrome de Lynch), en general se les aconseja la realización de una consulta con especialistas en asesoramiento genético para definir la posibilidad de realizar una anexohisterectomía total profiláctica una vez cumplida su paridad. En las pacientes de alto riesgo que desean conservar el útero, la única forma de conocer el estado del endometrio es mediante la realización de biopsias endometriales periódicas, aunque se debe aclarar que la recomendación de la realización repetida como método de pesquisa está más basada en opiniones de expertos que en evidencia de ensayos clínicos que demuestren su utilidad en mejorar la supervivencia.

Métodos complementarios luego de obtener el diagnóstico

Una vez realizado el diagnóstico histológico y previo a planificar el tratamiento quirúrgico podemos utilizar los distintos métodos por imágenes para evaluar la pelvis, el abdomen, las áreas ganglionares y el tórax.

Desde hace varios años y aunque no todas las guías lo contemplen se recomienda la realización de estudios complementarios, como tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), marcadores tumorales

(CA-125), este último sólo en tumores de alto grado, para prever antes de la cirugía la posibilidad de enfermedad a distancia.

De los métodos por imágenes, la resonancia magnética brinda información de utilidad que permite la planificación del tratamiento. Debe informar el tamaño tumoral y la presencia y extensión de compromiso del miometrio (superficial o profunda), cuello uterino, vejiga, y/o recto así como la existencia de adenomegalias.

Tipos histológicos

Con la realización de la biopsia endometrial vamos a llegar al diagnóstico histológico del cáncer de endometrio. Al momento de completar el tratamiento quirúrgico del cáncer endometrial confirmaremos el diagnóstico y obtendremos la información anatomopatológica adicional y definitivo como ser, tipo histológico, grado histológico, profundidad de invasión endometrial, invasión linfovascular (**FIGURA 3**).

Dentro de los tipos histológicos la forma más frecuente son la adenocarcinomas de tipo endometrioides, sin embargo existe una gran variedad de tumores que pueden afectar el endometrio, los cuales detallamos a continuación:

- Carcinoma endometroide
- Con diferenciación escamosa
- Velloglandular
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma seroso papilar
- Carcinoma de células claras
- Tumor neuroendocrino de bajo y de alto grado
- Tumor carcinoide

- Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes
- Adenocarcinoma mixto
- Carcinoma indiferenciado
- Carcinoma desdiferenciado



FIGURA 3. MACROSCOPÍA DE ÚTERO CON CÁNCER DE ENDOMETRIO

Forma de propagación de la enfermedad y factores de riesgo

Es importante conocer el mecanismo por el cual estos tumores pueden propagarse a nivel local y sistémico, debido a que de ello depende el adecuado manejo terapéutico. También el conocer el tipo de tumor, grado histológico, el tamaño tumoral y la profundidad de invasión nos permitirá considerar a los tumores como de bajo o alto riesgo.

A continuación describiremos la forma de propagación de la enfermedad.

Extensión directa

Es la forma más común y da lugar a la penetración del tumor en profundidad dentro del miometrio (M). La invasión habitualmente es dentro del espesor de la pared, pudiendo llegar incluso hasta la serosa uterina. También puede extenderse hacia el cuello uterino, la vagina, los parametrios, las trompas, e inclusive hacia órganos vecinos.

Diseminación transtubárica

Explicaría la presencia de células malignas y metástasis en el peritoneo que se encuentra en algunas pacientes con tumores aparentemente iniciales.

Diseminación linfática

Es una forma habitual de propagación y responsable de la diseminación a los ganglios pelvianos como primer territorio de drenaje y hacia el área lumbo-aórtica. A pesar de que los canalículos linfáticos del fondo uterino pasan directamente a los ganglios lumbo-aórticos a través del ligamento infundibulopélvico, es raro encontrar metástasis en estos ganglios en ausencia de metástasis pelviana. Sin embargo, cuando se encuentran ganglios pelvianos metastásicos, es común también la presencia de metástasis en los ganglios lumbo-aórticos, lo que sugiere la diseminación simultánea de ambos grupos ganglionares. El estudio de los ganglios linfáticos es crucial para definir la extensión de la enfermedad como así también para planificar los tratamientos adyuvantes. El estudio ganglionar se realiza mediante la realización de linfadenectomías sistemáticas que incluyen los grupos ganglionares pelvianos y lumbo-aórticos en los casos de tumores que tienen riesgo de propagación ganglionar. Sin embargo, en

la actualidad este concepto de linfadenectomía sistemática ha sido reemplazado por la incorporación de la detección de ganglio centinela como predictor de compromiso ganglionar. Actualmente, la detección de los ganglios centinelas ha sido aceptada tanto para tumores de bajo como de alto riesgo. El argumento de la utilización del ganglio centinela consiste en lograr obtener la misma información diagnóstica con un método de menor morbilidad quirúrgica.

La técnica consiste en inyectar una sustancia de contraste (azul patente, tecnecio⁹⁹, verde indocianina) en el cuello del útero, la cual se propaga por canalículos linfáticos, migrando posteriormente a los ganglios que componen el sistema de drenaje del útero. Los ganglios se tiñen con estas sustancias y son considerados los ganglios centinelas, o primeros ganglios de las cadenas ganglionares pertenecientes al órgano en estudio. El detectar correctamente el ganglio centinela en forma bilateral nos aportaría la misma información que la linfadenectomía sistemática. El estudio exhaustivo de estos ganglios centinelas por parte de los anatomopatólogos se conoce como ultraestadificación ganglionar, lo cual incluye múltiples cortes seriados de los ganglios para disminuir las posibilidades de falsos negativos. Este método es en la actualidad el más aceptado como parte de la estadificación ganglionar.

El beneficio de la búsqueda del ganglio centinela es que podemos obtener la misma información con cirugías de menor complejidad y morbilidad.

Diseminación hematógena

Es responsable de la propagación a sitios distantes; los pulmones son los más comúnmente afectados. Otros órganos mucho menos frecuentes

donde se pueden encontrar metástasis son el hígado, el cerebro y los huesos.

Factores pronósticos

El estadio de la enfermedad es el principal factor pronóstico de la supervivencia de las pacientes. Sin embargo, hay otros factores independientes que tienen importancia pronóstica, y su conocimiento es importante para planificar la adecuada estrategia terapéutica.

El pronóstico adverso asociado a los factores uterinos está, en gran parte, mediado por el tipo histológico, el grado nuclear, la profundidad de invasión al miometrio y el compromiso ganglionar.

Hay una importante correlación entre el grado histológico y la penetración miometrial con el pronóstico. A mayor grado nuclear y mayor penetración miometrial, aumenta la posibilidad de metástasis en los ganglios pelvianos, lumbo-aórticos y anexos, así como también la posibilidad de citología peritoneal positiva; asimismo, durante el seguimiento aumentan la probabilidad de recidivas vaginales y metástasis a distancia.

Los tipos histológicos no habituales, sobre todo el seroso papilar y el carcinoma de células claras, se asocian con un peor pronóstico, aun sin invasión profunda del miometrio. La supervivencia en estos grupos de pacientes es claramente diferente de la supervivencia observada en los carcinomas endometrioides, incluso con el mismo estadio. Un porcentaje elevado de estas pacientes presentan enfermedad extendida al momento de la estadificación. Se disemina más rápidamente, con una mayor tendencia a presentar metástasis en el abdomen superior.

Estadificación y tratamiento

La estadificación del cáncer de endometrio es, desde 1988, una estadificación anatomoquirúrgica. Esto implica la realización de un procedimiento quirúrgico primario con la realización de anexohisterectomía más el estudio ganglionar, ya sea con el estudio de los ganglios centinelas o completando una linfadenectomía como se explicará más adelante. De estos procedimientos se obtendrá el material para tener la información necesaria para estadificar la enfermedad y definir tratamientos definitivos.

En la actualidad, y luego de numerosos estudios prospectivos randomizados que demostraron la misma eficacia terapéutica que la vía convencional, el abordaje puede ser completado tanto por vía convencional como laparoscópica o mini-invasiva, para pacientes con esta patología. En el caso de contar con la posibilidad de poder realizar este procedimiento por abordaje de mínima invasión (laparoscópico o robótico), es la vía de elección actualmente, ya que presenta claras ventajas, permitiendo una más rápida recuperación posoperatoria, con menor pérdida hemática durante la cirugía, menor tiempo de hospitalización, y una más pronta reincorporación de la paciente a sus actividades habituales.⁽²⁵⁾

Entre todas las entidades que proponen sub clasificar los estadios (TABLA 2), las dos más utilizadas en el mundo son la estadificación de la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) y la AJCC (American Joint Committee on Cancer).

ESTADIO	ESTADIFICACIÓN AJCC	ESTADIFICACIÓN FIGO	DESCRIPCIÓN
I	T1 N0 M0	I	Tumor limitado al útero. Posibilidad de invasión de glándulas endocervicales pero no al tejido conectivo (estroma) cervical (T1) No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
IA	T1a N0 M0	IA	Tumor que infiltra menos del 50 % del miometrio (T1a) No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
IB	T1b N0 M0	IB	Tumor que infiltra más del 50 % del miometrio, sin propagarse más allá de la pared uterina (T1b) No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
II	T2 N0 M0	II	Tumor limitado al útero que compromete el estroma cervical (T2) No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
III	T3 N0 M0	III	El tumor se ha propagado por fuera del útero (T3) No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
IIIA	T3a N0 M0	IIIA	El tumor se ha propagado hacia la superficie exterior del útero (la serosa) y/o a las trompas de Falopio o los ovarios (T3a) No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
IIIB	T3b N0 M0	IIIB	El tumor se ha propagado a la vagina o a los parametrios (T3b) No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)

ESTADIO	ESTADIFICACIÓN AJCC	ESTADIFICACIÓN FIGO	DESCRIPCIÓN
IIIC1	T1-T3 N1, N1mi o N1a M0	IIIC1	El tumor puede o no estar limitado al útero, pero no crece hacia el interior de la vejiga o el recto (T1 a T3) También se ha propagado a los ganglios linfáticos de la pelvis (N1, N1mi, o N1a), pero no hacia los lumbo-aórticos, ni a sitios distantes (M0)
IIIC2	T1-T3 N2, N2mi o N2a M0	IIIC2	El tumor puede o no estar limitado al útero, pero no crece hacia el interior de la vejiga o el recto (T1 a T3) También se ha propagado a los ganglios para-aórticos (N2, N2mi, o N2a), pero no a sitios distantes (M0)
IVA	T4 Cualquier N M0 0		El cáncer se ha propagado al revestimiento interior del recto o de la vejiga (referida como la mucosa) (T4) Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos cercanos (cualquier N), pero no se ha propagado a sitios distantes (M0)
IVB	Cualquier T Cualquier N M1	IVB	El tumor se ha propagado a ganglios linfáticos inguinales, a la parte superior del abdomen, al epiplón o a órganos distantes (M1) El tumor puede ser de cualquier tamaño (Cualquier T) y podría o no haberse propagado a otros ganglios linfáticos (Cualquier N)

TABLA 2

De acuerdo con los resultados de la valoración prequirúrgica y los hallazgos iniciales de la evaluación intraoperatoria, podrán definirse distintas situaciones con estrategias diferentes:

- Enfermedad aparentemente localizada en el cuerpo uterino
- Enfermedad extendida al cuello uterino
- Presencia de enfermedad extrauterina
- Tipos histológicos desfavorables

Otra clasificación interesante y práctica es la propuesta por la European Society of Medical Oncology (ESMO), quienes definen grupos de riesgos basándose en estadio FIGO, profundidad de la invasión miometrial, grado de diferenciación tumoral, tipo de tumor e invasión del espacio linfovascular (IELV). Este modelo intenta predecir de tener compromiso ganglionar de acuerdo al tipo de riesgo, como así también, definir el pronóstico y la terapéutica adyuvante de acuerdo a dicho riesgo (**TABLA 3**).

CLASIFICACIÓN ESMO	
Bajo	Estadio I A G1-2 (tipo I) sin IELV
Intermedio-Bajo	Estadio I B G1-2 (tipo I) sin IELV
Intermedio-Alto	Estadio IA G3 (tipo I) con o sin IELV Estadio I G1-2 (tipo I), independientemente del nivel de invasión miometrial con IELV positivo
Alto	Estadio IB G3 (tipo I) con o sin IELV Estadio II Estadio III (tipo 1) sin enfermedad residual Cánceres Tipo 2
Avanzado	Estadio III con Lesión Residual Extensión fuera de la pelvis verdadera y/o afectación de vejiga y/o recto (E Iva)
Metastásico	Estadio IVB

TABLA 3

Clasificación molecular

Una clasificación reciente tiene que ver con el estudio molecular que permite estratificar los tumores por el número de mutaciones, pudiendo predecir sensibilidad a la inmunoterapia (antiPDL-1) y aportando también información pronóstica. En la práctica clínica se están usando tres técnicas inmunohistoquímicas (p53, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6) y una molecular (mutaciones en POLE) con intención de hacer una aproximación pronóstica de los distintos tumores.

CLASIFICACIÓN MOLECULAR	
POLE/ultramutado (5-7 %)	<ul style="list-style-type: none">- Número de mutaciones muy elevado- Morfología endometriode- Disregulación de la vía de PIK3/AKT- Tumores de buen pronóstico
MSI/hipermutado (28-30 %)	<ul style="list-style-type: none">- Número de mutaciones alta- En su mayoría endometrioides- Mutación en algunos de los genes de reparación del DNA- Pronóstico intermedio
Copy-number low (39 %)	<ul style="list-style-type: none">- Tumores con escasa variación del número de copias- Carga mutacional baja- Endometrioides o histologías mixta- Pronóstico intermedio
Serous-like/p53 abn (23-26 %)	<ul style="list-style-type: none">- Tumores con elevada variación del número de copias- Carga mutacional muy baja- Histologías: serosa, células claras, carcinosarcoma y algún endometriode- Tumores con pronóstico desfavorable

Tratamiento en enfermedad aparentemente localizada en el cuerpo uterino

El tratamiento quirúrgico primario del cáncer de endometrio consiste en la extirpación del útero y los anexos y en el estudio de los ganglios linfáticos cuando corresponde (**FIGURA 4**).

La indicación de la linfadenectomía estará determinada por diferentes posibilidades de propagación al retroperitoneo. De acuerdo con esto, se distinguen dos grupos: *Grupo de bajo riesgo* (menos del 5 % de riesgo de metástasis ganglionares). Constituido por los adenocarcinomas endometrioides bien diferenciados o G1 (de acuerdo con la valoración anatomopatológica inicial, corroborada por la biopsia por congelación de la pieza quirúrgica) y cuando hay invasión miometrial superficial (M0: tumores limitados al endometrio, o M1: infiltración que no supera el 50 % del espesor del miometrio). Este grupo es el más numeroso en la casuística general de los cánceres de endometrio, y son tumores de buen pronóstico. La propagación del tumor a los ganglios linfáticos es muy baja (menor al 5 %), por lo tanto la realización de linfadenectomía sistemática en este subgrupo debería ser evitada. Sin embargo, en la actualidad existe una tendencia a realizar la detección de ganglio centinela en esta población para tratar de tener información ganglionar. Como lo expresamos previamente con esta modalidad de estudio ganglionar, obtendremos la información necesaria con una cirugía menos cruenta. Existe un consenso global a estudiar el compromiso ganglionar en este subgrupo de pacientes con la detección de los ganglios centinelas (**FIGURA 6**), ya que nos proporciona información diagnóstica y nos orientará a planificar un tratamiento adyuvante en el caso que los ganglios se encuentren afectados.

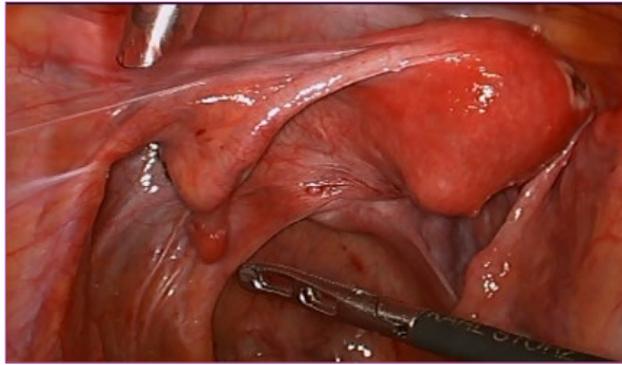


FIGURA 5. ANEXOHISTERECTOMÍA TOTAL

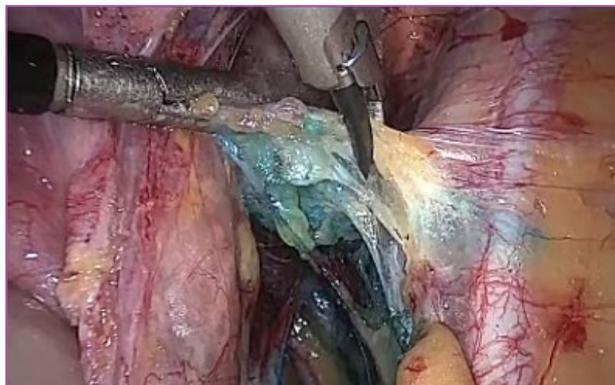


FIGURA 6. RESECCIÓN DE GANGLIOS CENTINELAS

Grupo de alto riesgo. Constituido por los adenocarcinomas endometrioides más indiferenciados (G2 y G3), por los tipos histológicos desfavorables, o aquellos tumores en los que, al momento de la AHT, se compruebe infiltración miometrial profunda (M2, mayor del 50 % del espesor del miometrio). En todos estos casos, por mayor probabilidad de tener ganglios positivos, se debe realizar linfadenectomía pelviana y lumbo-aórtica, o en centros que estén familiarizados con la técnica de ganglio centinela, solo la identificación de estos ganglios, es suficiente. El valor de la linfadenectomía sistemática (FIGURA 7), desde el punto vista terapéutico, tiene un rol discutido.

Sin embargo, el conocer el estado ganglionar nos ayuda a conocer la extensión de la enfermedad y poder realizar tratamientos acordes o «a medida». Es por ello que el estudio ganglionar tiene un fin diagnóstico para evitar tratamientos que lleven a sobre o sub tratamientos, por ejemplo: si tienen sus ganglios histológicamente negativos (son la gran mayoría), evitar una irradiación pelviana sistemática innecesaria. En estos casos solamente se les indica como tratamiento adyuvante la irradiación de la cúpula vaginal (braquiterapia) con la finalidad de disminuir la tasa de recidivas vaginales.

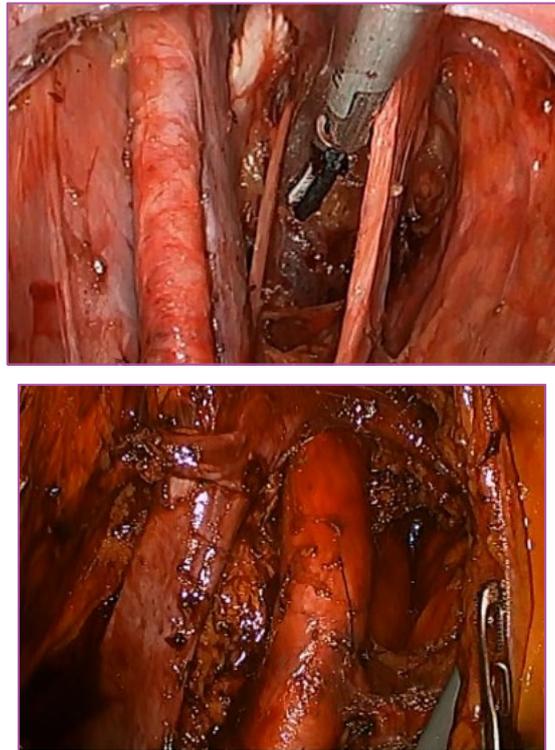


FIGURA 7. LINFADENECTOMÍA PELVIANA Y LUMBO-AÓRTICA

Los grupos de alto riesgo con ganglios positivos o que por algún motivo fueron tratados sin la realización de la linfadenectomía deberán recibir en forma sistemática radioterapia pelviana posoperatoria.

Los casos que por contraindicaciones clínicas no fueron sometidos a ningún tipo de cirugía son tratados con radioterapia externa más braquiterapia primaria. Esta alternativa ofrece resultados terapéuticos menos eficaces.

Enfermedad extendida al cuello uterino

La extensión del tumor al cuello uterino puede sospecharse, en ocasiones, por el examen físico, pero será a través de la biopsia o legrado del canal endocervical, con histeroscopia o sin ella, que se realiza el diagnóstico.

En los casos de estadio II (enfermedad extendida al cuello), cuando hay factibilidad quirúrgica de acuerdo con el riesgo de la paciente o si el diagnóstico de compromiso del cuello fue hecho en la evaluación preoperatoria, está indicada la anexohisterectomía total, con el estudio de los ganglios linfáticos ya sea con linfadenectomía pelviana y lumbo-aórtica o mediante la detección de ganglios centinelas.

Cuando no fuera factible realizar la histerectomía total, o el diagnóstico del compromiso cervical es un hallazgo de la evaluación intraoperatoria de la pieza de AHT, deberá completarse la linfadenectomía pelviana y lumbo-aórtica, y se agregarán al esquema terapéutico radioterapia pelviana y braquiterapia vaginal posoperatoria para lograr un mejor control local de la enfermedad (disminución de las recidivas pelvianas).

Los casos en los que no sea factible el tratamiento quirúrgico se tratan con radioterapia primaria completa (radioterapia pelviana externa y braquiterapia vaginal).

Presencia de enfermedad extrauterina

En el caso de confirmarse durante la cirugía la presencia de enfermedad extrauterina (metástasis en ovarios o trompas, implantes peritoneales, etc.) deberá efectuarse, además de la citorreducción quirúrgica completa (resección de toda la enfermedad macroscópica visible), la linfadenectomía pelviana y lumbo-aórtica, ya que una importante proporción de estas pacientes pueden tener también metástasis ganglionares. El tratamiento adyuvante en estos casos incluye la realización de tratamiento sistémico sumado luego a radioterapia sobre las zonas donde se encontraba el tumor (pelvis ± cadenas lumbo-aórticas).

Tipos histológicos desfavorables

En los tipos histológicos seroso papilar y de células claras, por la forma especial de propagación de estos tumores, está indicada la realización de una estadificación quirúrgica más amplia, tanto a nivel peritoneal como extraperitoneal. Ésta implica, además de la AHT con la linfadenectomía pelviana y lumboaórtica, el agregado de una exploración exhaustiva del hemiabdomen superior, con la realización de la omentectomía, la exploración de las cúpulas diafragmáticas y la toma de biopsias peritoneales múltiples. La mayoría de estas pacientes, aun sin enfermedad propagada, son candidatas a recibir tratamientos adyuvantes posoperatorios tales como quimioterapia, radioterapia o una combinación de ambas. Algunas excepciones a realizar tratamientos adyuvantes en esta población de pacientes son casos de tumores confinados al útero con tumores superficiales (M0) o sin tumor residual en la pieza operatoria (tumores en pólipos que fueron extirpados en la biopsia inicial).

Tratamiento médico conservador de la fertilidad

El cáncer de endometrio puede presentarse en mujeres jóvenes; un 14 % en menores de 45 años y un 5 % en menores de 40. Esta circunstancia hace que el manejo conservador en estadios iniciales, se haya planteado como una posibilidad razonable pero con riesgos potenciales, al retrasar el tratamiento convencional definitivo. La paciente debe ser correctamente asesorada sobre los riesgos y beneficios de completar un tratamiento preservador de la fertilidad. Si bien los resultados oncológicos son aceptables (60-85 % de respuesta completa) cuando se preserva la fertilidad, son inferiores a los tratamientos estándares para tratar esta patología (histerectomía total).

Para este tratamiento debemos seleccionar a la paciente, es decir que no cualquier paciente que presente un cáncer de endometrio en edad reproductiva puede conservar su útero.

Las siguientes son condiciones absolutas para contemplarlo:

- Pacientes menores de 40 años con deseos de fertilidad
- Tipo histológico endometriode o mucinoso G1
- Descartar enfermedad extrauterina y eventual asociación con cáncer de ovario sincrónico (11 %) (TAC, RMN y eventual laparoscopia pre-tratamiento)
- Confirmar: Estadio I G1 (raspado uterino fraccionado e histeroscopia), sin sospecha de invasión miometrial profunda por RMN
- Posibilidad de seguimiento estricto
- Solicitud de tratamiento conservador y consentimiento informado

Tratamiento y seguimiento

Los tratamientos más utilizados son con:

- Medroxiprogesterona 500 mg /día, o
- Megestrol 160 mg/día, durante 12 semanas a 12 meses
- SIU (sistema intrauterino liberador de levonorgestrel) durante al menos 12 meses

A los 3 y a los 6 meses se evaluará con histeroscopia y biopsia de endometrio.

En pacientes no respondedoras debe instaurarse el tratamiento quirúrgico estándar.

En pacientes respondedoras, evaluar con la paciente la realización del tratamiento quirúrgico luego de completar su paridad.

En mujeres que por diversas circunstancias no desean aún el embarazo se aconseja endoceptivos con progesterona o ACO con progestágenos solos, no existiendo suficiente evidencia de ausencia de riesgo.

Recurrencia y seguimiento

Una vez completado el tratamiento primario de la enfermedad, las pacientes entran en la etapa de seguimiento. El objetivo de este seguimiento en el tiempo va a ser, además del diagnóstico de las recurrencias, el diagnóstico de posibles complicaciones del tratamiento. También es muy importante en esta etapa la contención psicológica.

En cuanto a las recidivas, se deberá realizar su detección temprana, con la finalidad de la aplicación de una terapéutica de rescate, cuyo objetivo último es mejorar la supervivencia o, por lo menos, disminuir la morbilidad secundaria a la recurrencia.

En el momento de elaborar una estrategia de seguimiento, es importante el conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Deben conocerse los sitios donde se presentan las recidivas, sus formas de presentación, el tiempo de ocurrencia y la posibilidad de terapéuticas de rescate eficaces.

Además de la metodología diagnóstica eficaz y la frecuencia de su utilización, debemos tener presentes ciertos aspectos negativos del seguimiento, como la angustia y preocupación que produce en las pacientes la realización de los controles. Los falsos resultados positivos de los distintos estudios nos llevan a indicar estudios complementarios y nos pueden llevar también a implementar terapéuticas innecesarias con el consiguiente aumento de la morbilidad.

De los distintos datos de la literatura se desprende que la tasa de recaídas global del cáncer de endometrio es de alrededor del 13 % (entre tasas mínimas, hasta del 20 %). Si consideramos los grupos de bajo riesgo esta se reduce al 1-3 %.

Del total de las recidivas, el 33 % son exclusivamente locales a nivel pelviano, el 57 % presentan metástasis a distancia y el 10 % una combinación de ambas.

En los casos de recurrencias, el 80 % o más de las recaídas ocurren durante los tres primeros años.

Sólo un 37 % de las recaídas son asintomáticas, de las cuales el 82 % son detectadas por el examen físico y el 18 % por otros métodos.

Aproximadamente el 65 % de las recidivas son sintomáticas (dolor, sangrado), por lo que se detectan igualmente, independientemente de la estrategia de seguimiento empleada.

Con respecto a la supervivencia después de la recaída, es muy superior en las pacientes con recidivas pelvianas (vaginales) comparadas con las que se producen a distancia, sobre todo en aquellas pacientes sin radioterapia previa. Globalmente considerando, el 50 % de las pacientes con recidivas vaginales pueden ser curadas con el tratamiento posterior (radioterapia, cirugía o ambas). Las pacientes con metástasis a distancia tienen un mal pronóstico, independientemente del tiempo de su detección. Los sitios más comunes de metástasis son pulmón, huesos e hígado. Para estas pacientes se utilizan tratamientos quimioterápicos a base de taxanos, platino y antraciclinas.

Por lo tanto, una estrategia de seguimiento racional, consistiría en:

- Evaluación clínica general con examen pelviano y rectal cada 3-6 meses durante dos años, luego cada seis meses por los siguientes 2-3 años. Las pacientes de bajo riesgo (< 3 % del riesgo de recidivas) podrían ser seguidas cada 6-12 meses
- Educación de las pacientes en cuanto a la aparición de síntomas o signos de recurrencia (aproximadamente 65 % son sintomáticas)
- Investigación dirigida a los síntomas
- Citología vaginal cada seis meses durante dos años, luego anualmente (escaso nivel de evidencia para su recomendación)

No hay evidencia respecto de que las estrategias de seguimiento intensivas, con múltiples intervenciones diagnósticas rutinarias (ecografías, tomografías, RM, etc.), mejoren la supervivencia. Estos estudios serán solicitados sobre la base de los factores de riesgo de la enfermedad y la sintomatología clínica de la paciente.

En las pacientes asintomáticas, únicamente el examen físico mostró ser de utilidad para la detección de las recidivas.

Debemos tener en cuenta que muchas veces el ginecólogo oncólogo es el médico de cabecera de estas pacientes, por lo que debe realizarles el control general de su salud y la pesquisa de otras patologías oncológicas asociadas, como el cáncer de mama y colon.

Conclusión

El cáncer de endometrio es, en la Argentina, el segundo cáncer en frecuencia del tracto genital, después del cáncer de cuello uterino. Es una neoplasia predominantemente de la posmenopausia, que se presenta en el 80 % de los casos con episodios repetidos de metrorragia. El diagnóstico de certeza se obtiene mediante la biopsia, y la forma histológica más frecuente es el adenocarcinoma endometroide. La estadificación es quirúrgica, y el tratamiento es generalmente quirúrgico. El 75 % de los casos se diagnostican en el estadio I, y la tasa de supervivencia a los cinco años suele ser superior al 95 %.

Bibliografía

- (1) TORRE LA, ISLAMI F, SIEGEL RL, WARD EM, JEMAL A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(4):444-457. <<https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-16-0858>>
- (2) COLOMBO N, CREUTZBERG C, AMANT F, BOSSE T, GONZÁLEZ MARTÍN A, LEDERMANN J, MARTH C, NOUT R, QUERLEU D, MIRZA MR, SESSA C, ESMO-ESGO-ESTRO ENDOMETRIAL CONSENSUS CONFERENCE WORKING GROUP. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(1):16-41. <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>>

- (3) SJÖGREN LL, MØRCH LS, LØKKEGAARD E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. 2016;91:25–35. <<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.013>>
- (4) ESPOSITO K, CHIODINI P, CAPUANO A, BELLASTELLA G, MAIORINO MI, GIUGLIANO D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45(1):28–36. <<https://doi.org/10.1007/s12020-013-9973-3>>
- (5) LUO J, BERESFORD S, CHEN C, CHLEBOWSKI R, GARCIA L, KULLER L, REGIER M, WACTAWSKI-WENDE J, MARGOLIS KL. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014;111(7):1432–1439. <<https://doi.org/10.1038/bjc.2014.407>>
- (6) RYAN NAJ, GLAIRE MA, BLAKE D, CABRERA-DANDY M, EVANS DG, CROSBIE EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med*. 2019; 21(10):2167–2180. <[doi:10.1038/s41436-019-0536-8](https://doi.org/10.1038/s41436-019-0536-8)>
- (7) BOKHMAN JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10–17. <[https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7)>
- (8) CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, KANDOTH C, SCHULTZ N, CHERNIACK AD, AKBANI R, LIU Y, SHEN H, GORDON ROBERTSON A, PASHTAN I, SHEN R, BENZ CC, YAU C, LAIRD PW, DING L, ZHANG W, MILLS GB, KUCHERLAPATI R, MARDIS ER, LEVINE DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. <<https://doi.org/10.1038/nature12113>>
- (9) SANDERSON PA, CRITCHLEY HOD, WILLIAMS ARW, ARENDS MJ, SAUNDERS PTK. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):232–254. <[doi:10.1093/humupd/dmw042](https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042)>
- (10) XIONG J, XIONG J, HE M, JACKSON C, OU JJ, SUNG CJ, BREESE V, STEINHOFF MM, RUHUL QUDDUS M, TEJADA-BERGES T, LAWRENCE WD. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(7):1231–1236. <<https://doi.org/10.1097/igc.0b013e31829ea82f>>
- (11) MANGIONI C, DE PALO G, MARUBINI E, DEL VECCHIO M. Surgical pathologic staging in apparent stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1993;3(6):373–384. <<https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.1993.03060373.x>>
- (12) CREASMAN WT, ODICINO F, MAISONNEUVE P, BELLER U, BENEDET JL, HEINTZ AP, NGAN HY, PECORELLI S. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;83(Suppl 1):79–118. <[https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(03\)90116-0](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(03)90116-0)>

- (13) GAL D, RECIO FO, ZAMUROVIC D, LEON TANCER M. Lymphovascular space involvement— A prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1991;42(2):142–145. <[https://doi.org/10.1016/0090-8258\(91\)90334-2](https://doi.org/10.1016/0090-8258(91)90334-2)>
- (14) ALCÁZAR JL, GASTÓN B, NAVARRO B, SALAS R, ARANDA J, GUERRIERO S. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(6):e86. <<https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e86>>
- (15) KOLHE S. Management of abnormal uterine bleeding – focus on ambulatory hysteroscopy. *Int J Womens Health.* 2018;10:127–136. <<https://doi.org/10.2147/ijwh.s98579>>
- (16) SGO CLINICAL PRACTICE ENDOMETRIAL CANCER WORKING GROUP, BURKE WM, ORR J, LEITAO M, SALOM E, GEHRIG P, OLAWAYE AB, BREWER M, BORUTA D, VILLELLA J, HERZOG T, ABU SHAHIN F, SOCIETY OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY CLINICAL PRACTICE COMMITTEE. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):385–392. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.05.018>>
- (17) OTERO-GARCÍA MM, MESA-ÁLVAREZ A, NIKOLIC O, BLANCO-LOBATO P, BASTA-NIKOLIC M, MENÉNDEZ DE LLANO-ORTEGA R, PAREDES-VELÁZQUEZ L, NIKOLIC N, SZEWCZYK-BIEDA M. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights Imaging.* 2019;10(1):19. <<https://doi.org/10.1186/s13244-019-0696-8>>
- (18) BOGANI G, GOSTOUT BS, DOWDY SC, MULTINU F, CASARIN J, CLIBY WA, FRIGERIO L, KIM B, WEAVER AL, GLASER GE, MARIANI A. Clinical Utility of Preoperative Computed Tomography in Patients With Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(8):1685–1693. <<https://doi.org/10.1097/igc.0000000000001076>>
- (19) AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. Corpus uteri. In: *AJCC cancer staging manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 403.
- (20) FREEMAN SJ, ALY AM, KATAOKA MY, ADDLEY HC, REINHOLD C, SALA E. The Revised FIGO Staging System for Uterine Malignancies: Implications for MR Imaging. *RadioGraphics.* 2012;32(6):1805–1827. <<https://doi.org/10.1148/rg.326125519>>
- (21) ROSSI EC, KOWALSKI LD, SCALICI J, CANTRELL L, SCHULER K, HANNA RK, METHOD M, ADE M, IVANOVA A, BOGGESS JF. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):384–392. <[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30068-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30068-2)>

- (22) ABU-RUSTUM NR, ALEKTIAR K, IASONOS A, LEV G, SONODA Y, AGHAJANIAN C, CHI DS, BARAKAT RR. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: A 12-year experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):714–718. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.03.055>>
- (23) FRUMOVITZ M, PLANTE M, LEE PS, SANDADI S, LILJA JF, ESCOBAR PF, GIEN LT, URBAUER DL, ABU-RUSTUM NR. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1394–1403. <[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30448-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30448-0)>
- (24) JANDA M, GEBSKI V, DAVIES LC, FORDER P, BRAND A, HOGG R, JOBLING TW, LAND R, MANOLITSAS T, NASCIMENTO M, NEESHAM D, NICKLIN JL, OEHLER MK, OTTON G, PERRIN L, SALFINGER S, HAMMOND I, LEUNG Y, SYKES P, NGAN H, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer. *JAMA.* 2017;317(12):1224–1233. <<https://doi.org/10.1001/jama.2017.2068>>
- (25) WALKER JL, PIEDMONTE MR, SPIRTOS NM, EISENKOP SC, SCHLAERTH JB, MANNEL RS, SPIEGEL G, BARAKAT R, PEARL ML, SHARMA SK. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5331–5336. <<https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3248>>
- (26) MARIANI A, DOWDY SC, CLIBY WA, GOSTOUT BS, JONES MB, WILSON TO, PODRATZ KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008;109(1):11–18. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.01.023>>
- (27) EUSCHER E, SUI D, SOLIMAN P, WESTIN S, RAMALINGAM P, BASSETT R, MALPICA A. Ultrastaging of Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Carcinoma According to Use of 2 Different Methods. *Int J Gynecol Pathol.* 2018;37:242–251. <<https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000415>>
- (28) 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. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)62002-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)62002-x)>
- (29) COLOMBO N, PRETI E, LANDONI F, CARINELLI S, COLOMBO A, MARINI C, SESSA C, ESMO GUIDELINES WORKING GROUP. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines

for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl 6):vi33–vi38.
<<https://doi.org/10.1093/annonc/mdt353>>

- (30) ASTEC/EN.5 STUDY GROUP, BLAKE P, SWART AM, ORTON J, KITCHENER H, WHELAN T, LUKKA H, EISENHAEUER E, BACON M, TU D, PARMAR MKB, AMOS C, MURRAY C, QIAN W. 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(9658):137–146.
<[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61767-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61767-5)>
- (31) NOUT RA, SMIT VTHBM, PUTTER H, JÜRGENLIEMK-SCHULZ IM, JOBSEN JJ, LUTGENS LCHW, VAN DER STEEN-BANASIK EM, MENS JWM, SLOT A, STENFERT KROESE MC, VAN BUNNINGEN BNFM, ANSINK AC, VAN PUTTEN WLJ, CREUTZBERG CL, PORTEC STUDY GROUP. 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(9717):816–823.
<[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)62163-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)62163-2)>
- (32) DE BOER SM, POWELL ME, MILESHKIN L, KATSAROS D, BESSETTE P, HAIE-MEDER C, OTTEVANGER PB, LEDERMANN JA, KHAW P, D'AMICO R, FYLES A, BARON MH, JÜRGENLIEMK-SCHULZ IM, KITCHENER HC, NIJMAN HW, WILSON G, 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(9):1273-1285.
<[doi:10.1016/S1470-2045\(19\)30395-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30395-X)>
- (33) BARLIN JN, PURI I, BRISTOW RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2010;118(1):14–18.
<<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.04.005>>
- (34) HUH WK, STRAUGHN JR JM, MARIANI A, PODRATZ KC, HAVRILESKY LJ, ALVAREZ-SECORD A, GOLD MA, McMEEKIN DS, MODESITT S, COOPER AL, POWELL MA, MUTCH DG, NAG S, ALVAREZ RD, COHN DE. Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer: a multiinstitutional experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(4):886–889. <<https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00858.x>>
- (35) FLEMING GF. Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: metastatic and adjuvant. *J Clin Oncol.* 2007;25(20):2983–2990.
<<https://doi.org/10.1200/jco.2007.10.8431>>
- (36) WESTIN S, SUN C, BROADDUS R, PAL N, NATH V, URBAUER D, SCHMELER K, LU K, BODURKA D, JOHNSTON T. Prospective phase II trial of the Levonorgestrel Intrauterine System (Mirena) to treat complex atypical hyperplasia and grade 1 endometrioid

endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125(1):S9.
<<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.12.016>>

- (37) PAL N, BROADDUS RR, URBAUER DL, BALAKRISHNAN N, MILBOURNE A, SCHMELER KM, MEYER LA, SOLIMAN PT, LU KH, RAMIREZ PT, RAMONETTA L, BODURKA DC, WESTIN SN. Treatment of Low-Risk Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia With the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):109–116. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002390>>
- (38) MAGGIORE ULR, MARTINELLI F, DONDI G, BOGANI G, CHIAPPA V, EVANGELISTA MT, LIBERALE V, DITTO A, FERRERO S, RASPAGLIESI F. Efficacy and fertility outcomes of levonorgestrel-releasing intrauterine system treatment for patients with atypical complex hyperplasia or endometrial cancer: a retrospective study. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(4):e57. <<https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e57>>
- (39) MCCONECHY MK, DING J, CU CHEANG M, WIEGAND K, SENZ J, TONE A, YANG W, PRENTICE L, TSE K, ZENG T, McDONALD H, SCHMIDT AP, MUTCH DG, McALPINE JN, HIRST M, SHAH SP, LEE CH, GOODFELLOW PJ, BLAKE GILKS C, HUNTSMAN DG. Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas. *J Pathol.* 2012;228(1):20–30. <<https://doi.org/10.1002/path.4056>>
- (40) BILLINGSLEY CC, COHN DE, MUTCH DG, STEPHENS JA, SUAREZ AA, GOODFELLOW PJ. Polymerase ϵ (POLE) mutations in endometrial cancer: Clinical outcomes and implications for Lynch syndrome testing. *Cancer.* 2015;121(3):386–394. <<https://doi.org/10.1002/cncr.29046>>

