

Review

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium (2023)

Jacek J. Sznurkowski^{1,*}, Janusz Ryś², Artur Kowalik^{3,4}, Agnieszka Żołciak-Siwińska⁵, Lubomir Bodnar⁶, Anita Chudecka-Głaz⁷, Paweł Blecharz⁸, Aleksandra Zielińska⁹, Andrzej Marszałek^{10,11}, Mariusz Bidziński⁵ and Włodzimierz Sawicki⁹

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny w Gdańsku, Polska

² Zakład Patomorfologii Nowotworów w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie, Polska

³ Zakład Diagnostyki Molekularnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Polska

⁴ Zakład Biologii Medycznej, Instytut Biologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

⁵ Klinika Ginekologii Onkologicznej w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie, Polska

⁶ Instytut Nauk o Zdrowiu Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach, Polska

⁷ Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska

⁸ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie, Polska

⁹ Kliniki Położnictwa, Chorób Kobiety i Ginekologii Onkologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w Mazowieckim Szpitalu Bródnowskim Warszawa, Polska

¹⁰ Katedra Patologii i Profilaktyki Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

¹¹ Zakład Patologii Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu, Polska

* Correspondence: jacek.sznurkowski@gumed.edu.pl; Tel.: +48-583493190; Fax: +48-583493192

Citation: Sznurkowski, J.J.; Ryś, J.; Kowalik, A.; Żołciak-Siwińska, A.; Bodnar, L.; Chudecka-Głaz, A.; Blecharz, P.; Zielińska, A.; Marszałek, A.; Bidziński, M.; et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium (2023). *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 1480. (2023). <https://doi.org/10.3390/jcm12041480>

Academic Editor(s): Simone Ferreiro and Angelo Cagnacci

Otrzymane: 23 grudnia 2022
Poprawione: 7 lutego 2023
Zaakceptowane: 10 lutego 2023
Opublikowano: 13 lutego 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Streszczenie: Wstęp: Ze względu na rosnącą ilość opublikowanych danych sugerujących, że rak endometrium jest heterogenną jednostką chorobową z różnymi podtypami, które wymagają odrębnych decyzji terapeutycznych oraz nadzoru po leczeniu, konieczne stało się opracowanie przez Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) nowych wytycznych. Cel: Sformułowanie zaleceń dla praktyki klinicznej na podstawie analizy metodologii zidentyfikowanych dowodów naukowych dotyczących diagnozowania, leczenia i obserwacji po leczeniu raka endometrium. Metody: Zalecenia opracowano zgodnie ze standardami określonymi przez narzędzie do oceny wytycznych AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation). Siłę poszczególnych dowodów naukowych zdefiniowano zgodnie z kryteriami opisanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Kategorie każdego zalecenia oparto na sile dowodu i poziomie zgodności pomiędzy ekspertami PTGO. Wniosek: Wprowadzenie diagnostyki molekularnej na początku planowanej sekwencji terapeutycznej oraz rozszerzenie końcowego raportu patologicznego o dodatkowe predykcyjne biomarkery jest kluczowe dla optymalizacji i poprawy wyników leczenia raka endometrium.

Słowa kluczowe: rak endometrium; wytyczne; ZGADZAĆ SIĘ; POLAK; Mmrđ; NSMP; TP53ABN; immunoterapia; Adiuwant; podejmować właściwe kroki; Dziedziczny rak

1. Wstęp

Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) opracowało zgodnie ze standardami wyznaczonymi przez narzędzie oceny wytycznych AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) [1], zalecenia obejmujące zasady diagnostyki, kwalifikacji do leczenia chirurgicznego, radioterapii, leczenia systemowego, leczenia choroby nawrotowej i obserwacji po leczeniu pacjentów z rakiem endometrium.

Zalecenia dotyczą kobiet w wieku powyżej 18 lat, które zachorowały na raka endometrium (nie dotyczą pacjentów z innymi nowotworami złośliwymi macicy np. szyjki macicy, mięsaków macicy).

Celem zaleceń jest usprawnienie, ujednolicenie i poprawa wyników leczenia pacjentów z rakiem endometrium w Polsce.

Zalecenia są przeznaczone dla ginekologów, ginekologów onkologów, chirurgów, patologów, genetyków, radioterapeutów, onkologów klinicznych, lekarzy rodzinnych, zespołów opieki paliatywnej i pracowników służby zdrowia o specjalnościach pokrewnych związanych z procesem leczenia onkologicznego.

Proces tworzenia zaleceń PTGO obejmował 6 etapów:

1. Powołanie wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów (ginekolog onkolog/patolog/genetyk/onkolog kliniczny/radioterapeuta).
2. Identyfikacja danych naukowych.
3. Formułowanie wytycznych.
4. Ocena koherentności z wytycznymi ESGO/NCCN.
5. Ocena wytycznych przez ekspertów zewnętrznych.
6. Integracja stanowiska ekspertów zewnętrznych z pierwotną treścią sformułowanych wytycznych.

Do opracowania siły dowodu naukowego posłużono się klasyfikacją doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT [2] (Tabela 1).

Table 1. Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RTC	IA	Metaanaliza na podstawie wyników w przeglądzie systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomised controlled trial, pRCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolna próba kliniczna (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i>) z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolna próba kliniczna bez randomizacji
	IID	Badanie jednoramienne
	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest*
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest**
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów

IVD		Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów
*Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe z zebraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania oraz po nim.		
**Badanie typu posttest – badanie opisowe z zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania		
Kategorie zaleceń oparto na sile dowodów naukowych oraz zgodności zespołu PTGO według zasad opisanych w Tabeli 2.		

Table 2. System klasyfikacji zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO).

Kategoria zalecenia	Kategoria doniesienia (siła dowodu naukowego)
Kategoria 1	siła dowodu I lub II (jednomyślność Zespołu PTGO) *
Kategoria 2A	siła dowodu III (jednomyślność Zespołu PTGO) *
Kategoria 2B	siła dowodu IV lub V (jednomyślność Zespołu PTGO) * lub siła dowodu III (brak jednomyślności Zespołu PTGO) *
Kategoria 3	każda siła dowodu, gdy zespół PTGO uważa, że procedura warunkowo może być zastosowana, ale nie jest właściwa (jednomyślność)*

*jednomyślność = >85% członków zespołu na TAK.

Każdy klinicysta, który chce zastosować wytyczne PTGO powinien wstępnie przeprowadzić rzetelną ocenę medyczną w kontekście indywidualnych warunków klinicznych tak aby wybrać najbardziej odpowiedni sposób opieki i/lub leczenia pacjenta.

Niniejsze wytyczne są pierwszymi w Ginekologii Onkologicznej algorytmami, które opracowano zgodnie ze standardami określonymi przez narzędzie oceny wytycznych (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) AGREE II. Mocnymi stronami zaleceń są: kompleksowość i aktualność. Ograniczeniem jest brak pewności, czy wszyscy autorzy, pracując zgodnie z wymogami AGREE II przy tworzeniu wytycznych, byli ekspertami metodologicznymi.

Zalecenia wskazują na pilną potrzebę zmian w systemie finansowania świadczeń w Polsce.

2. Podział Raka Endometrium

2.1. Histopatologiczny

Klasyfikacja WHO z roku 2020 (5. edycja) wyróżnia 10 histologicznych podtypów złośliwych rozrostów nabłonka trzonu macicy (tabela 3) [3–8] [siła dowodu V].

Table 3. Histopatologiczny podział raków endometrium.

Nazwa oryginalna	Nazwa w języku polskim	Kod ICD-O	Częstość (%)	Definicja	Rokowanie
Endometrioid carcinoma (EEC), NOS				Gruczolakorak zbudowany z cew gruczolowych imitujących cewy prawidłowej śluzówki trzonu macicy oraz (zależnie od stopnia zróżnicowania histologicznego, G1–G3) z litych pól komórek rakowych. Powstaje na podłożu atypowego rozrostu endometrium, najczęściej u kobiet z podwyższonym wskaźnikiem masy ciała (BMI) i hyperestrogenizmem. Komórki raka wykazują ekspresję receptorów steroidowych (ER/PR).	Większość raków EEC cechuje się z niskim stopniem złośliwości i dobrym rokowaniem. Odsetek raków w stopniu G3, z nadekspresją białka P53 i brakiem receptora dla estrogenu, nie przekracza 10–19% ogółu przypadków.
POLE-ultramutated EEC, Mismatch repair-deficient EEC, P53-mutant EEC, NSMP* EEC	Rak endometrioidny	8380/3	ok. 85%		

				Jego etiopatogeneza jest związana z aktywacją ścieżek sygnałowych: PI3K-PTEN-AKT-mTOR, RAS-MEK-ERK, WNT-β-catenina, niestabilnością mikrosatelitarną lub mutacją genów: POLE bądź ARID1A. W grupie raków endometrioidnych wyróżnia się cztery biologiczne podtypy molekularne (tabela 4)	
Serous carcinoma, NOS	Rak surowiczy	8441/3	3-10%	Rak zbudowany w większości z komórek o atypii dużego stopnia tworzących układy o charakterze brodawek i mikrobroadawek i/lub układy gruczolowe. Rozwija się na bazie polipa endometrialnego lub atroficznego endometrium u kobiet w wieku pomenopauzalnym. W większości raków surowiczych obserwuje się mutację genu P53, a w 30% przypadków amplifikację genu ERBB2 (HER2). Reakcja na receptory ER i PR wypada zmiennie, częściej jest ujemna.	Raki o agresywnym przebiegu, odpowiadają za 40% zgonów z powodu raka trzonu macicy
Clear cell adenocarcinoma NOS	Rak jasnokomórkowy	8310/3	<5%-10%	Raki wykazujące znaczną różnorodność, zarówno w odniesieniu do morfologii komórek (o jasnej lub eozynofilnej cytoplazmie, różnokształtne w tym tzw. komórki hufnalowe) jak i tworzonych struktur (układy brodawkowe ze szklawiczącym rdzeniem, cewkowe, torbielowate i lite). Atypia komórek jest zmienna, ale przynajmniej ogniskowo stwierdza się atypię dużego stopnia. Wszystkie raki jasnokomórkowe zaliczane są do guzów o zróżnicowaniu G3. Reakcja na ER i PR z reguły ujemna.	Raki o agresywnym przebiegu
Undifferentiated and Dedifferentiated carcinoma	Rak niezróżnicowany/odróżnicowany	8020/3		Rak niezróżnicowany to złośliwy nowotwór nabłonkowy, który nie wykazuje żadnych cech różnicowania w kierunku jakiegokolwiek linii komórkowej. Komórki raka tworzą jedynie lite układy. Brak reakcji na ER/PR. Częste mutacje wielu genów, w tym TP53 i POLE, w połowie przypadków cechy niestabilności mikrosatelitarnej. W przypadku raka odróżnicowanego składowej niezróżnicowanej towarzyszy utkanie raka endometrioidnego o różnym stopniu złośliwości (G1-G3) lub raka surowiczego.	Raki o agresywnym przebiegu
Mixed cell adenocarcinoma	Gruczolakorak mieszanokomórkowy	8323/3	ok 10%	Rak, którego utkanie zbudowane jest z dwóch lub więcej histologicznych podtypów raka trzonu, przy czym przynajmniej jeden z nich ma postać raka surowiczego lub jasnokomórkowego. Każda ze składowych musi stanowić co najmniej 5% utkania guza	Raki o agresywnym przebiegu

Mesonephric adenocarcinoma	Gruczolakorak z pozostałości przewodów Wolffa	9110/3	wyjątkowo rzadki	Gruczolakorak wywodzący się z pozostałości śródnercza (mesonephrium), czyli przewodów Wolffa. W trzonie macicy stwierdzany wyjątkowo rzadko, nieco częściej w szyjce macicy. Komórki nowotworu nie wykazują reakcji na obecność receptorów steroidowych (ER/PR), natomiast cechują się ekspresją kalretyniny oraz antygenów: CD10 i GATA3	Liczba przypadków opisanych dotychczas jest zbyt mała do oceny biologii guza
Squamous cell carcinoma NOS	Rak płaskonabłonkowy	8070/3	< 0,5%	Rak, którego utkanie tworzą wyłącznie atypowe komórki nabłonka płaskiego	Rokowanie zależne od stopnia zróżnicowania, w większości przypadków złe
Mucinous carcinoma, intestinal type	Rak śluzowy, typu jelitowego	8144/3	wyjątkowo rzadki	Rzadka odmiana histologiczna raka trzonu macicy, nowotwór o wysokim stopniu zróżnicowania z komórek cechujących się zdolnością do produkcji śluzu barwiącego się muciakarminem i wykazujących ekspresję antygenu CEA.	Rokowanie chorych zdiagnozowanych w stadium zaawansowania FIGO I-II względnie dobre
Mesonephric-like adenocarcinoma	Gruczolakorak imitujący raka z przewodów Wolffa	9111/3	wyjątkowo rzadki	Wyjątkowo rzadka postać raka trzonu macicy; do 2021 roku opisano zaledwie 115 przypadków. Jest to rak pod względem histologicznym i immunofenotypowym imitujący gruczolakoraka wywodzącego się z pozostałości śródnercza (mesonephric adenocarcinoma). Nie wykazuje ekspresji receptorów steroidowych (ER/PR)	Rak o agresywnym przebiegu, co najmniej połowa przypadków jest rozpoznawana w zaawansowanym stadium choroby (FIGO ≥ II)
Carcinosarcoma NOS	Mięsakorak	8980/3	ok. 5%	Jest to nowotwór dwufazowy, na którego utkanie składa się rak o wysokim stopniu złośliwości (najczęściej EEC lub rak surowiczy) i komponent mięsakowy. Składowa mięsakowa ma najczęściej postać niezróżnicowanego mięsaka o wysokim stopniu złośliwości, ale może mieć również utkanie heterologiczne (rhabdomyosarcoma, chondrosarcoma, osteosarcoma). W badaniach molekularnych wykazano że obie składowe guza prezentują jednakowe aberracje genetyczne. Przyjmuje się że składowa mezenchymalna wywodzi się z komponenty nabłonkowej i powstaje na drodze EMT (epithelial-mesenchymal transition) w trakcie progresji guza. Większość (90%) przypadków wykazuje mutację genu TP53. Przerzuty nowotworu w ok 90% przypadków mają utkanie raka.	Raki o agresywnym przebiegu

Table 4. Molekularna klasyfikacja raków endometrium (dotyczy raków endometrioidnych-EEC, surowiczych i mięsakoraka).

	<i>POLE</i>-ultramutated EC (<i>POLE</i> EDM)	MMR-deficient (MSI) EC (MMRd/MSI-H)	<i>P53</i>-mutated EC (CNhigh)	NSMP* EC (CNlow)
Częstość (odsetek)	6-9%	20-30%	12-18%	40-50%

Liczba mutacji/ Mb	>100	10-100	<10	<10
Zmienność liczby kopii genów SCNA)	Bardzo niska	Niska	Wysoka (znaczna)	Niska
Inne cechy mole- kularne	MSS	MSI	MSS	MSS oraz utrata <i>CTNNB1</i> w 30-40% przypadków
5 najczęstszych mutacji (odsetek guzów z mutacją)	<i>POLE</i> (100%), <i>DMD</i> (100%), <i>CSMD</i> (100%), <i>FAT4</i> (100%), <i>PTEN</i> (94%)	<i>PTEN</i> (88%), <i>PIK3CA</i> (54%), <i>PIK3R1</i> (42%), <i>RPL22</i> (37%), <i>ARID1A</i> (37%)	<i>TP53</i> (92%), <i>PIK3CA</i> (47%), <i>FBXW7</i> (22%), <i>PPP2R1A</i> (22%), <i>PTEN</i> (10%)	<i>PTEN</i> (77%), <i>PIK3CA</i> (53%), <i>CTNNB1</i> (52%), <i>ARID1A</i> (42%), <i>PIK3R1</i> (33%)
Histologiczny podtyp raka	Rak endometrioidny G1-G3	Rak endometrioidny G1-G3	Rak surowiczy Rak endometrioidny G3 Mięsakorak	Rak endometrioidny G1-G2
Wybrane cechy histologiczne	Często wysoki stopień złośliwości i nie w pełni charakterystyczne ut- kanie histologiczne, włącznie z obecnością nowotworowych komórek olbrzymich (<i>giant cells</i>), naciekanie szerokim frontem (<i>push- ing border</i>) nasilony na- ciek z limfocytów TILs	Często wysoki stopień złośliwości, nasilony naciek z limfocytów TILs, cechy różnicowania śluzowego, na- ciekanie typu MELF, nasilone (sub- stantial) LVSI oraz naciek zapalny w otoczeniu guza nowotworowego	Może być wysoki stopień złośliwości z rozlaną atypią jądrowo-cytoplaz- matyczną, współistnienie utkania litego i gruczołowego, destrukcyjny typ na- ciekania ściany trzonu, LVSI	Najczęściej niski stopień złośliwości (LG), obecne cechy róż- nicowania płaskonabłonkowego, brak nacieku z lim- focytów TILs, dodat- nia reakcja na recepto- ry steroidowe (ER/PR), odczyn na białko P53 typu dziki- ego
Test diagnostyczny	NGS, SNaPshot, qPCR, badanie mutacji typu hotspot: p.Pro286Arg, p.Val411Leu, p.Ser297Phe, p.Ala456Pro, p.Ser459Phe, p.Phe367Ser, p.Leu424Ile, p.Met295Arg, p.Pro436Arg, p.Met444Lys, p.Asp368Tyr; ładunek mutacji (TMB)	Badanie IHC na obecność białek: MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2, MSI assay, NGS ładunek mutacji (TMB)	Badanie na obecność białka P53 (odczyn typu zmutowanego)* Badanie SCNA	MMR-sprawny, reakcja na P53 typu dzikiego,
Towarzyszące cechy kliniczne	Młodszy wiek chorych, niski indeks masy ciała (BMI)	Może być związany z zespołem Lyncha, wysoki indeks masy ciała (BMI)	Zaawansowane stadium choroby w chwili rozpoznania, niski indeks masy ciała (BMI)	wysoki indeks masy ciała (BMI)
Rokowanie we wczesnym stadium choroby (I-II) (od- setek 5 letnich przeżyć bez wznowy choroby)	Bardzo dobre (100%)	Pośrednie (ok 80%)	Złe (ok 50%)	Zmienne (od pośred- niego do bardzo do- brego) (ok 65%)

* niespecyficzny typ molekularny.

Pod względem patogenezy Bokhman podzielił raka endometrium na dwie pod-
grupy:

typ I – rak (gruczolakorak) endometrioidny (80-90% wszystkich rozpoznań);

typ II – raki nieendometrioidne, do których zalicza się raka surowiczego, raka jas-
nokomórkowego, raki niezróżnicowane i odróżnicowane, mieszane raki endometrium
oraz mięsakoraki [9] [siła dowodu V].

2.2. Molekularny

Najnowsze badania morfologiczno-kliniczne wykazały, że zarówno tradycyjny podział histologiczny [3-8] jak i dwustopniowa klasyfikacja raków trzonu macicy wg Bokhmana [9] nie pozwalają na w pełni wiarygodną ocenę rokowania a przede wszystkim ocenę odpowiedzi na leczenie. Uzyskanie tego typu informacji umożliwia molekularna klasyfikacja raków trzonu wprowadzona w roku 2013 w wyniku realizacji projektu TCGA sponsorowanego przez NCI (*National Cancer Institute*) oraz *National Human Genome Research Institute*. Wspomniana klasyfikacja wyróżnia 4 molekularne podtypy raka endometrium: POLE, MMRd/MSI-H, TP53-mutated (abn) i TP53wt-NSMP różniące się między sobą profilem mutacji, immunogennością i prognozą [10] [siła dowodu IVA] oraz wymagającymi odmiennego postępowania terapeutycznego [10-12] [siła dowodu IVD, V, V] (Tabela 4).

3. Diagnostyka

3.1. Biopsja endometrium

Biopsja endometrium (abrazja, biopsja aspiracyjna, biopsja histeroskopowa) jest zalecana u:

- (1) kobiet z krwawieniem pomenopauzalnym, u których grubość endometrium przekracza 3 mm [13] [siła dowodu IIIA] (kategoria zalecenia 2A)
- (2) kobiet z dojrzałą postacią ziarniszczaka leczonych oszczędzająco (z zachowaniem macicy) [14] [siła dowodu IVA] (kategoria zalecenia 2B)
- (3) kobiet z krwawieniem w trakcie stosowania tamoxifenu w okresie do 5 lat [15] [siła dowodu IVA] (kategoria zalecenia 2B)

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa takiego postępowania u chorych stosujących tamoksifen do 10 lat. Wydłużona powyżej 5 lat terapia tamoxifenem znamienne zwiększa ryzyko raka endometrium (HR-1.74) [16] [siła dowodu IIA]. Zaleca się szczególną ostrożność w tej grupie kobiet (ultrasonograficzna przezpochwowa ocena macicy co 6 miesięcy [opinia ekspertów] [siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B)

Niezależnie od czasu stosowania Tamoxifenu szczególną uwagę należy zwrócić na przypadki kobiet menopauzalnych z zarośniętym kanałem szyjki macicy u których krwawienie jako objaw może nie wystąpić (kategoria zalecenia 1)

Nie ustalono granicznej grubości endometrium, przy której biopsja u asymptomatycznych kobiet z populacyjnym i podwyższonym ryzykiem raka endometrium (PCOS, otyłość, brak porodów, późna menopauza)*miałaby akceptowalną czułość i swoistość. Zaleca się podejście indywidualne [opinia ekspertów] [siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B).

*Uwaga: postępowanie dotyczące hiperplazji endometrium (stan przedrakowy) jest osobnym zagadnieniem i nie zostało ujęte w rekomendacjach.

Czułość biopsji endometrium (wartość skumulowana dla abrazji i biopsji aspiracyjnej) wynosi 89% a wskaźnik wyników fałszywie ujemnych 10% [17] [siła dowodu IVA], [18] [siła dowodu IIIA].

Czułość adekwatnej biopsji aspiracyjnej jest znamienne wyższa i wynosi u kobiet przed menopauzą 91% a po menopauzie 99.6% [19] [siła dowodu IIIA]. Jednak pozyskanie tą metodą adekwatnego do oceny histopatologicznej materiału tkankowego dotyczy 85% próbek [18] [siła dowodu IIIA]

Z powyższych względów brak preferowanej metody biopsji endometrium (kategoria zalecenia 2A).

3.2. Wynik histopatologiczny z biopsji endometrium

Powinien określać typ histologiczny a dla raka endometroidnego stopień jego zróżnicowania histopatologicznego oceniony w dwóch kategoriach: low-Grade (G1/G2) i high-Grade (G3) [3-8] [siła dowodu V]. (kategoria zalecenia 2B).

W świetle istniejących dowodów naukowych wskazujących na:

- (1) przewagę nowego podziału molekularnego nad dotychczasowym opartym wyłącznie na typie raka endometrium i stopniu zróżnicowania histopatologicznego /grading/ w podejmowaniu decyzji terapeutycznych na pierwszym etapie leczenia [20, 21, 22] (siła dowodu IIIE, IIIA, IIA).
- (2) Znamienne większą zgodność wyników przedoperacyjnych z pooperacyjnymi dla nowego podziału molekularnego opartego na klasyfikatorze ProMisE i/lub sekwencjonowaniu w porównaniu z dotychczasowymi cechami (typ i Grading) [23–28] (siła dowodu IIIC– IIID)
- (3) wysoką czułość i swoistość klasyfikatora ProMisE [29, 30] (siła dowodu IIID, IIIC), który jest potencjalnie wykonalny w większości zakładów patomorfologicznych

zaleca się przeprowadzenie klasyfikacji molekularnej (co najmniej wariant podstawowy ProMise) na etapie rozpoznania raka endometrium (biopsja), a jeżeli jest to niemożliwe to klasyfikacja molekularna powinna być przeprowadzona najpóźniej przed decyzją o leczeniu uzupełniającym (kategoria zalecenia 2A).

UWAGA: Każda kobieta z rakiem endometrium u której rozważa się leczenie oszczędzające płodność powinna być obligatoryjnie sklasyfikowana w oparciu o typ molekularny (co najmniej ProMisE). Podobny wymóg dotyczy chorych obciążonych nie kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego (kategoria zalecenia 2A).

Szczegółowy opis klasyfikatora ProMisE (Kompleksowy algorytm diagnostyki raka endometrium NGS+IHC) zawiera Suplement 1.

Ośrodki, w których nie jest możliwe wykonanie minimum diagnostycznego (klasyfikacja molekularna ProMise) mogą w okresie przejściowym posługiwać się dotychczasowymi kryteriami: typ raka + grading (nie dotyczy decyzji o leczeniu oszczędzającym płodność i postępowaniu w przypadkach nieoperacyjnych) (kategoria zalecenia 3).

3.3. Końcowy wynik histopatologiczny po leczeniu operacyjnym (badanie macicy)

Powinien zawierać zweryfikowany typ histologiczny, dla raka endometroidnego zweryfikowany stopień zróżnicowania patologicznego oceniony w dwóch kategoriach: low-Grade (G1/G2) i high-Grade (G3) [3–8] [siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B).

Jeżeli nie było przeprowadzonej klasyfikacji molekularnej na etapie biopsji musi być wykonana w badaniu ostatecznym (co najmniej wariant podstawowy ProMisE). (kategoria zalecenia 2B).

Zajęcie/naciekanie przestrzeni limfatyczno-naczyniowych /LVSI/ jest bardzo ważnym czynnikiem predykcyjnym wpływającym na indywidualne ryzyko nawrotu choroby i decydującym o doborze leczenia uzupełniającego [31] [siła dowodu IIC].

System ilościowy oceny LVSI, który wyróżnia w zależności od liczby zajętych naczyń, postać ogniskowego /focal/ i nasilonego zajęcia /substantial/* LVSI, potwierdził wysoką zgodność wyników [24] [siła dowodu IIC].

* nasilone / substantial LVSI oznacza zajęcie więcej niż 5 przestrzeni limfatyczno-naczyniowych (LVSI), przy czym nie uwzględnia się LVSI w obrębie guza i w bezpośrednim sąsiedztwie brzegu guza [32] [siła dowodu IA].

Znaczenie predykcyjne i prognostyczne posiada obecność nasilonego zajęcia /substantial/ LVSI [32–34] [siła dowodu IB, IIIA, IIIE] dlatego ostateczny wynik histopatologiczny w przypadku występowania naciekania LVSI, powinien jednoznacznie określać czy ma ono charakter ogniskowy czy nasilony (kategoria zalecenia 1).

Szczegółowy opis wszystkich niezbędnych klinicznie elementów raportu histopatologicznego zawiera suplement nr 2.

3.4. Badania obrazowe przed decyzją o leczeniu

Najlepszą metodą oceny miejscowego zaawansowania raka endometrium (ocena głębokości naciekania mięśniówki i podścieliska kanału szyjki macicy - cecha T2) jest

rezonans magnetyczny z kontrastem [35, 36] (siłą dowodu V, IIIA). Eksperckie USG ma porównywalną z rezonansem magnetycznym wartość diagnostyczną w zakresie oceny naciekania mięśniówki, ale znamienne gorszą w ocenie cechy T2 [35] (siłą dowodu V). Tomografia komputerowa (TK) jest przydatna wyłącznie w ocenie rozsiewu raka poza miednicę. Radiologiczna ocena miednicy za pomocą TK jest metodą gorszą od rezonansu magnetycznego i eksperckiego USG [36] (siłą dowodu IIID).

W związku z powyższym, przed podjęciem decyzji o sekwencji leczenia raka endometrium należy przeprowadzić kliniczno-radiologiczną ocenę stopnia zaawansowania w oparciu o badanie ginekologiczne, rezonans magnetyczny miednicy, tomografię komputerową jamy brzusznej i klatki piersiowej (kategoria zalecenia 2B).

W uzasadnionych przypadkach dopuszcza się możliwość zastąpienia rezonansu magnetycznego przez eksperckie USG w ocenie zmian w miednicy (kategoria zalecenia 2B).

Stopnie zaawansowania raka endometrium według FIGO – Tabela 5 [37].

Table 5. Stopnie zaawansowania raka endometrium według FIGO.

FIGO 2009	
I	Rak ściśle ograniczony do trzonu macicy
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50% mięśniówki
IB	Naciek obejmuje ≥50% mięśniówki
II	Rak nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę
III	Rak zaawansowany miejscowo: naciekanie przyległych struktur do macicy (T3) lub zajęcie regionalnych węzłów chłonnych (N1)
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki (T3A)
IIIB	Rak nacieka pochwę i/lub przymacicza i/lub narządy miednicy: jelito, pęcherz moczowy bez zajęcia śluzówki (T3B)
IIIC	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N1)
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajęciami lub nie węzłami chłonnymi miednicy
IV	Naciek śluzówki pęcherza moczowego i/lub odbytnicy (T4) i/lub przerzuty odległe (M1) i/lub zajęcie pozaregionalnych węzłów chłonnych (N2)
IVA	Naciek śluzówki pęcherza moczowego i/lub odbytnicy (T4)
IVB	Przerzuty odległe /poza miednicę/ (M1) i/lub do poza-regionalnych węzłów chłonnych (N2)

4. Leczenie

4.1. Kliniczno-radiologiczny stopień FIGO I/II (operacyjny)

4.1.1. Leczenie chirurgiczne

Macica

Standardem operowania jest całkowite proste wycięcie macicy wraz z jajowodami i jajnikami** bez pobierania płynu otrzewnowego do badania cytologicznego [37, 38] [siłą dowodu V, IIIA] (kategoria zalecenia 2A).

Ponieważ chirurgia małoinwazyjna (całkowite laparoskopowe czy robotowe wycięcie macicy) ma istotną przewagę nad operacjami z dostępu klasycznego (laparotomia) [39, 40] [siłą dowodu III A, IIIA] zaleca się tam, gdzie to możliwe wykonywanie operacji małoinwazyjnych (kategoria zalecenia 2A).

Zmodyfikowane radykalne, radykalne / poszerzone wycięcie macicy (tzn.: wycięcie macicy z marginesem pochwy i/lub z częściowym / całkowitym wycięciem przymacicz) zwiększa liczbę powikłań a nie przyczynia się do poprawy wyników [38] [siłą dowodu III A]. W związku z powyższym wykonywanie i rozliczanie z płatnikiem takich procedur jest niezalecane (kategoria zalecenia 2A).

Odstępstwa od standardu:

- (1) Postępowanie oszczędzające u kobiet pragnących zachować płodność po spełnieniu kryteriów * i uzyskaniu całkowitej remisji kliniczno-patologicznej po terapii hormonalnej [41] [siła dowodu IIIA] (kategoria zalecenia 2A).
- (2) Nieusuwanie jajników u kobiet < 45 rż po spełnieniu kryteriów** [42-44] [siła dowodu III A, III A i III A] (kategoria zalecenia 2A).

*kryteria: brak inwazji mięśniówki (MRI z kontrastem) i wykluczenie choroby przerzutowej (TK jama brzuszna i klatka piersiowa); biopiat G1 TP53wt lub każde G, gdy POLE [45] [siła dowodu IIIA]. Brak przeciwwskazań do leczenia hormonalnego i/lub ciąży (w tym wiek poniżej 45 lat) [41, 46, 47] [siła dowodu V, IIIA, III E] (szczegółowy algorytm postępowania zawiera suplement 3: leczenie oszczędzające płodność).

**kryteria: Wiek < 45 lat; stopień zaawansowania FIGO I/II - konieczne wykluczenie FIGO IIIC poprzez systematyczną limfadenektomię lub procedurę węzła wartownika w grupie chorych z wysokim ryzykiem obecności przerzutów w radiologicznie niezmiennych węzłach chłonnych (patrz wskazania do limfadenektomii); wykluczone wysokie ryzyko raka jajnika (nosicielstwo mutacji BRCA1/2 czy zespół Lynch'a).

Węzły chłonne (staging węzłowy)

Limfadenektomia nie ma znaczenia prognostycznego w raku endometrium [48, 49] [siła dowodu IIA, IIA].

Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań randomizowanych wykazała, że w usuwanie węzłów chłonnych w radiologicznym stopniu FIGO I niezależnie od czynników ryzyka (typ histologiczny, grade) nie wpływa na przeżycia całkowite i czas do nawrotu choroby natomiast jest związane ze znaczącą liczbą powikłań [50] [siła dowodu IA].

W związku z powyższym limfadenektomię należy rozważyć u chorych z istotnym* (pośrednim wysokim i wysokim) ryzykiem przerzutów w niezmiennych radiologicznie węzłach chłonnych (kategoria zalecenia 1).

Celem limfadenektomii jest wykluczenie wysoce prawdopodobnego FIGO IIIC w tej grupie chorych. Potencjalna zmiana stopnia zaawansowania (up-stage) ma znaczenie prognostyczne [37] [siła dowodu V] i wpływa na wybór leczenia uzupełniającego (szczegółowo w części leczenie uzupełniające FIGO I/II vs leczenie uzupełniające FIGO III).

Ponieważ nowy podział molekularny lepiej określa grupy ryzyka przerzutów do układu chłonnego [20-22] [siła dowodu IIIE, IIIA i IIA] i istnieje znacząco większe ryzyko pomyłki w podejmowaniu decyzji o limfadenektomii w oparciu o dotychczasowe kryteria (typ histopatologiczny, Grading, MI) [23-28] (siła dowodu IIIC- IIID), przed podjęciem decyzji o wykonaniu limfadenektomii u pacjentek z radiologicznym FIGO I/II zaleca się określenie ryzyka przerzutów w oparciu o kryteria molekularne (kategoria zalecenia 2A), a jeśli to nie jest jeszcze możliwe to warunkowo na podstawie dotychczasowych cech patologiczno – radiologicznych (kategoria zalecenia 3).

*Istotne czynniki ryzyka przerzutów do układu chłonnego (wskazania do limfadenektomii):

- rak endometroidny low-grade z inwazją mięśniówki > 50% z wyjątkiem POLEmut (pośrednie wysokie ryzyko).
- niendometroidny typ raka (wysokie ryzyko),
- TP53abn każdy typ histologiczny (wysokie ryzyko),
- rak endometroidny high-grade z wyjątkiem POLEmut (wysokie ryzyko) [20-22] [siła dowodu IIIE, IIIA i IIA] [51-53] [siła dowodu IIIA, IIID, IIIE] (kategoria zalecenia 2A):.

W grupie chorych z wysokim ryzykiem przerzutów limfadenektomia powinna obejmować usuwanie niezmiennych radiologicznie węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych do wysokości żyły nerkowej lewej, ponieważ wydłuża czas życia [53] [siła dowodu IIIE] (kategoria zalecenia 2A).

Nie ma badań randomizowanych porównujących limfadenektomię systematyczną z procedurą węzła wartownika.

Można rozważyć użycie procedury węzła wartowniczego (SNLB procedurę) w celu określenia cechy N (status węzłowy) [54, 55] [siła dowodu IIIB i IIIB] (kategoria zalecenia 2A).

Uwaga: warunkiem niezbędnym do wdrożenia procedury węzła wartowniczego jest wykonanie patomorfologicznego ultrastagingu wyciętych węzłów chłonnych [55] [siła dowodu IIIB] (kategoria zalecenia 2A).

Sieć większa

Podokrężnicze wycięcie sieci większej jako element oceny stopnia zaawansowania (staging) powinno być wykonywane wyłącznie u pacjentek z surowiczym lub niezróżnicowanym rakiem endometrium ze względu na podwyższone ryzyko przerzutów, które występuje w tych typach histopatologicznych [56] [siła dowodu IIIA] (kategoria zalecenia 2A).

4.1.2. Leczenie uzupełniające (po leczeniu operacyjnym bez choroby resztkowej R0)

Metodą z wyboru jest radioterapia [57] [siła dowodu IIA]. Nie zaleca się chemioterapii w leczeniu uzupełniającym raka endometrium w stopniu FIGO I/II (dotyczy również typów nieendometroidnych w tym raka surowiczego [58] [siła dowodu IIIA] (kategoria zalecenia 1).

Kwalifikacja do radioterapii uzupełniającej powinna odbywać się po określeniu indywidualnego ryzyka nawrotu, które ustala się na podstawie typu molekularnego raka, stopnia zróżnicowania histopatologicznego /Grading/, cechy LVSI oraz MI [59] [siła dowodu 5] (patrz tabela 6).

Dla pacjentów z grupy niskiego ryzyka zalecana jest wyłącznie obserwacja [60] [siła dowodu IIA] (kategoria zalecenia 1).

Dla pacjentów z grup ryzyka pośredniego i wysokiego pośredniego zalecana jest brachyterapia (VBT) [61, 62] [siła dowodu IIA, IIA] (kategoria zalecenia 1).

Dla pacjentów z wysokim ryzykiem zalecana jest brachyterapia (VBT) w połączeniu z teleradioterapią (EBRT) [siła dowodu V] (kategoria zalecenia 1).

4.2. Kliniczno-radiologiczny stopień FIGO I/II (nieoperacyjny – pacjent nie nadaje się do operacji z powodu obciążeń zdrowotnych)

Brak randomizowanych prac porównujących metody radioterapii (teleradioterapia /EBRT/, brachyterapia /BT/) w leczeniu radykalnym nieoperacyjnego raka endometrium w stopniu FIGO I/II.

W retrospektywnych badaniach kohortowych wykazano, że zastosowanie BT HDR w radykalnym leczeniu nieoperacyjnego raka endometrium poprawia przeżycie całkowite i czas wolny od progresji choroby [63] [siła dowodu IIIE]. Rokowanie pacjentów poddanych samodzielnej EBRT (bez BT) może być gorsze [64] [siła dowodu IIIE].

Inne badania sugerują, że dodanie EBRT do BT nie poprawia wyników [65, 66] [siła dowodu IIIE i IIIE] i znacznie zwiększa toksyczność leczenia [66] [siła dowodu IIIE]. Są to jednak prace retrospektywne, oceniające leczenie pacjentów różnymi dawkami w czasach, w których nie stosowano współczesnych technik napromienienia.

Konieczne staje się przeprowadzenie prospektywnych randomizowanych badań porównujących samodzielną BT, samodzielną EBRT i terapię combo: BT+EBRT.

Do czasu uzyskania jednoznacznej odpowiedzi, która z opcji jest najkorzystniejsza, wybór wariantu zawsze BT HDR uzupełniona w grupie wysokiego ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych o EBRT (z wykorzystaniem współczesnych technik napromienienia) wydaje się najbezpieczniejsze dla chorych.

W związku z powyższym, u chorych nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego (zły stan ogólny lub niewyrażających zgody na operację) z istotnymi czynnikami ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych:

- rak endometroidny low-grade z inwazją mięśniówki > 50% z wyjątkiem POLEmut (pośrednie wysokie ryzyko).
- niendometroidny typ raka (wysokie ryzyko),
- TP53abn każdy typ histologiczny (wysokie ryzyko),
- rak endometroidny high-grade z wyjątkiem POLEmut (wysokie ryzyko) [20–22] [siła dowodu IIIE, IIIA i IIA] [51–53] [siła dowodu IIIA, IIID i IIIE]

leczeniem z wyboru jest brachyterapią /BT/ (narząd rodny) skojarzona z teleradioterapią /EBRT/ (obejmująca narząd rodny oraz węzły chłonne miedniczne).

W pozostałych przypadkach należy stosować wyłącznie brachyterapię /BT/ [opinia ekspertów] [siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B).

Zaleca się stosowanie techniki napromieniania IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) / VMAT lub radioterapii konformalnej na okolicę narządu rodniego i węzłów chłonnych miednicy. Brachyterapia HDR powinna być planowana w oparciu o tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny wykonane po założeniu aplikatora [opinia ekspertów] [V] (kategoria zalecenia 2B).

4.3. Kliniczno-radiologiczny stopień FIGO IIIA/B/C/IVA (Operacyjny zaawansowany miejscowo rak endometrium)

4.3.1. Leczenie chirurgiczne

FIGO III A – naciekanie przydatków

Zaleca się proste całkowite wycięcie macicy wraz z przydatkami bez pobierania płynu otrzewnowego do badania cytologicznego bez systematycznej limfadenektomii [67] [siła dowodu III D] (kategoria zalecenia 2A).

FIGO III B/IVA – naciekanie przyległych struktur do macicy: przymacicza, jelito grube, pęcherz moczowy).

Operacje cytoredukcyjne w zaawansowanym radiologicznie raku endometrium (FIGO IIIB/IVA) są dopuszczalne wyłącznie, gdy stan ogólny pacjenta jest dobry (pacjent kwalifikuje się do dużego zabiegu operacyjnego) oraz gdy operator jest zdolny wykonać całkowitą cytoredukcję tzn. uzyskać R-0 czyli mikroskopowy brak raka w marginesie resekcji [67] [siła dowodu IIID] (kategoria zalecenia 2A).

Jeżeli choroba wychodzi poza macicę, ale nie przekracza granic miednicy (nacieki na odbytnicę/esicę i/lub *przymacicza) zaleconą metodą leczenia chirurgicznego jest blokowa resekcja z odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego lub * radykalna histerektomia [opinia ekspertów - siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B).

Nie zaleca się wykonania systematycznej limfadenektomii [49, 50] [siła dowodu IIA, IA] (kategoria zalecenia 3).

FIGO III C – radiologicznie podejrzane o przerzuty ww. chłonne miedniczne i/lub okołoaortalne).

Zaleca się proste całkowite wycięcie macicy wraz z przydatkami bez pobierania płynu otrzewnowego do badania cytologicznego z biopsją podejrzanych ww. chłonnych lub tam, gdzie możliwe wykonanie selektywnej limfadenektomii [opinia autorów] [siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B).

4.3.2. Leczenie uzupełniające FIGO III (po leczeniu operacyjnym bez choroby resztkowej R0)

UWAGA: Dotyczy przypadków przedoperacyjnego FIGO I/II u których w efekcie operacji i stageru węzłowego doszło do rozpoznania FIGO IIIA, lub IIIC oraz przypadków operacyjnego raka endometrium w stopniu FIGO IIIB.

Metodą z wyboru jest radiochemioterapia (operacyjny rak endometrium FIGO III A, B, C, każdy typ histopatologiczny) [68, 69] [siła dowodu IIIA, IIA] (kategoria zalecenia 1).

Zalecana sekwencja radiochemioterapii to: 2 cykle cisplatyny z teleradioterapią /EBRT/ a potem 4 cykle carboplatyny z paklitakselem [68] [siła IIA] (kategoria zalecenia 1).

Dopuszcza się odwrócenie kolejności schematu leczenia: 4 cykle carboplatyny z paklitakselem a potem 2 cykle cisplatyny z teleradioterapią /EBRT/ [opinia ekspertów - siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B). W podtypach POLE i MMRd raka endometrium zaleca się wyłącznie teleradioterapię /EBRT/ ponieważ dodanie chemioterapii przed i trakcie napromieniania nie przynosi korzyści w tej grupie chorych [69] [siła dowodu IIA] (kategoria zalecenia 1).

4.4. Kliniczno-radiologiczny stopień FIGO IIIA/B/C/IVA (nieoperacyjny lub nieresekcyjny rak zaawansowany miejscowo).

U chorych z rakiem zaawansowanym miejscowo bez przerzutów odległych (uwaga: M1 - FIGO IVB: obecność przerzutów poza miednicą lub w pozaregionalnym węźle chłonnym) nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego (zły stan ogólny, brak zgody na leczenie operacyjne i/lub całkowita resekcja raka jest niemożliwa) metodą z wyboru jest teleradioterapia /EBRT/ obejmująca narząd rodny oraz zmiany w miednicy stosownie do ich lokalizacji (przymacicza, przydatki, ww. chłonne miedniczne) i/lub przerzutowe ww. chłonne okołoaortalne, skojarzona z brachyterapią (narząd rodny) [opinia ekspertów] [siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B).

Zaleca się stosowanie techniki napromieniania IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy)/VMAT lub radioterapii konformalnej na okolicę narządu rodniego i węzłów chłonnych miednicy. Brachyterapia planowana jest w oparciu o tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny wykonane po założeniu aplikatora.

W przypadkach, w których leczenie radykalne jest nie jest możliwe do zrealizowania metodą z wyboru jest leczenie systemowe z/lub bez radioterapią paliatywną [opinia ekspertów] [siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B).

4.5. Rak zaawansowany miejscowo z chorobą resztkową po leczeniu operacyjnym (zoperowane niedoszczętnie FIGO III-IVA), choroba przerzutowa (uwaga: M1 - FIGO IVB: obecność przerzutów poza miednicą lub w pozaregionalnym węźle chłonnym), nawrót choroby.

U chorych z rakiem zoperowanym niedoszczętnie (FIGO III – IVA, R1/R2) lub rakiem rozsianym tzn. przypadki z nieresekcyjnymi przerzutami do płuc, wątroby, z rozsiewem wieloogniskowym w jamie brzusznej (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, metodą z wyboru pozostaje leczenie systemowe (+/- radioterapia) [70-76] [siła dowodu IIIA, IIIA, IIA, IID, IIA, IID i IID] (kategoria zalecenia 1).

Rodzaj terapii należy dobierać indywidualnie uwzględniając typ histologiczny, status receptorowy i / lub profil molekularny.

4.5.1. Warianty leczenia systemowego:

Hormonoterapia

U pacjentek z rakiem endometroidnym typu low-grade zaleca się oznaczyć ekspresję receptorów E/P (status receptorowy) ponieważ hormonoterapia jest korzystną opcją w tej grupie chorych (odsetek obiektywnych odpowiedzi /ORR/ wynosi 21.6%: ER+26.5% PR+35.5%) (nie dotyczy przypadków z gwałtowną progresją choroby przerzutowej) [71] [siła dowodu IIIA] (kategoria zalecenia 2A).

Lekami z wyboru są progestageny: octan megestrolu w dawce 160 mg / dobę lub medroksyprogesteron w dawce 200 mg / dobę. Progestageny można stosować naprzemiennie z tamoksifenem [70, 71] [siła dowodu IIIA, IIIA] (kategoria zalecenia 2A).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi /ORR/ po zastosowaniu inhibitorów aromatazy jest niski (7%), ale ze względu na wysoką (44%) korzyść kliniczną (stabilizacja +

odpowiedź [77] [siła dowodu II D] można w wybranych sytuacjach rozważyć ich stosowane (kategoria zalecenia 2B).

Chemioterapia I linia leczenia

U pacjentek z rakiem endometroidnym typu high-grade oraz w rakach nieendometroidnych (surowiczy, jasnokomórkowy, mięsakorak) zaleca się chemioterapię według schematu karboplatyna + paclitaxel [72] [siła dowodu IIA] (kategoria zalecenia 1).

Trastuzumab w raku surowiczym

W randomizowanym badaniu II fazy [78] [siła dowodu IIA] pacjentki z zaawansowanym/rozsiałym (FIGO III–IV) lub nawrotowym HER2-dodatnim surowiczym rakiem endometrium otrzymywały karboplatynę i paklitaksel z lub bez trastuzumabem, a następnie kontynuowano leczenie trastuzumabem do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

W ramieniu chorych otrzymujących trastuzumab uzyskano znamienne dłuższą medianę czasu wolnego od progresji wynoszącą 12,6 vs 8,0 miesiące (HR 0.44, 95% CI 0.26 do 0.76; $p=0.005$) [78] [siła dowodu IIA] oraz poprawę mediany czasu przeżycia całkowitego o 5,2 miesiąca (HR 0.58, 95% CI 0.34 do 0.99; $p=0.046$) [79] [siła dowodu IIA].

Szczególną korzyść z zastosowania trasuzumabu odnotowano w I linii leczenia z przeżyciem bez progresji wynoszącym 17,9 vs 9,3 miesiąca (HR 0.40, 90% CI 0.20 do 0.80; $p=0.013$) [78] [siła dowodu IIA] i z medianą przeżycia nieosiągniętą w ramieniu z trastuzumabem w porównaniu do 24,4 miesiąca w grupie kontrolnej (HR 0.49, 90% CI 0.25 do 0.97; $p=0.041$) [79] [siła dowodu IIA]. Dodanie trastuzumabu do chemioterapii nie zwiększyło toksyczności leczenia.

W związku z powyższym, u pacjentek z zaawansowanym/rozsiałym lub nawrotowym rakiem surowiczym zaleca się oznaczyć status receptora HER2, ponieważ dodanie trastuzumabu do chemioterapii (karboplatyna + paclitaksel) jest najkorzystniejszą (zalecaną) opcją terapeutyczną w grupie chorych HER2-dodatnich (kategoria zalecenia 1).

Standardy oznaczania statusu receptora HER2 zawiera Suplement 4.

Chemioterapia w II linii leczenia

Na podstawie wyników badania randomizowanego III fazy [74] [siła dowodu IIA] wskazujących na znamienne przewagę immunoterapii (pembrolizumab plus lenvatinib) nad chemioterapią (paklitaksel lub doksorubicyna) (redukcja ryzyka nawrotu o 46% /HR-0.54/ oraz ryzyko zgonu o 38% /HR-0.62/) zaleca się stosowanie chemioterapii wyłącznie w nawrocie mięsakoraka (kategoria zalecenia 1).

W pozostałych typach histologicznych stosownie chemioterapii (paklitaksel lub doksorubicyna) może mieć miejsce tylko w uzasadnionych klinicznie sytuacjach lub ograniczeniach w dostępności do immunoterapii (kategoria zalecenia 3).

Pacjent przy wyborze chemioterapii powinien zostać poinformowany o znamienne gorszym rokowaniu [opinia ekspertów] (kategoria zalecenia 2B).

Immunoterapia

W całej populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium niezależnie od statusu MMR/MSI, zastosowanie kombinacji inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z inhibitorem kinazy tyrozynowej wielu receptorów (lenvatinib) było korzystniejsze od chemioterapii (redukcja ryzyka nawrotu o 46% /HR-0.54/ oraz ryzyka zgonu o 38% /HR-0.62/). Odsetek obiektywnych odpowiedzi /ORR/ wyniósł 32%. Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniósł 89% zaś 33% chorych przerwało terapię [74] [siła dowodu IIA].

W badaniu jednoramiennym [73] [siła dowodu IID] oraz w badaniu II fazy [75] [siła dowodu IIC] monoterapia inhibitorami PD-1 (dostarlimab, pembrolizumab) wykazała

dużą efektywność w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), u których doszło do progresji w trakcie lub po terapii opartej na związkach platyny.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi /ORR/ wynosił 44% dla dostarlimabu [73] [siła dowodu IID], i 57% (ramię D) lub 48% (ramię D+K) dla pembrolizumabu [75, 76] [siła dowodu IIC i IIC].

Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był zbliżony dla obu inhibitorów PD-1 (dostarlimab - 11.5%, pembrolizumab - 12%) [73] [siła dowodu IID] [75] [siła dowodu IIC].

W związku z powyższym u chorych z zoperowanym niedoszczętnie rakiem zaawansowanym miejscowo (FIGO III – IVA, R2) lub rakiem rozsiałym (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie (min 1 cykl) doszło do progresji, leczeniem z wyboru jest immunoterapia [73-75] [siła dowodu IIA, IIC i IID] (kategoria zalecenia 1).

Pacjentki z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) mogą być leczone w inhibitorami PD-1 (dostarlimab lub pembrolizumab) lub kombinacją inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenvatinibem (kategoria zalecenia 1). Ze względu na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia obserwowany w terapii kombo: pembrolizumab + lenvatinib, monoterapii inhibitorami PD-1 jest opcją preferowaną w tej grupie chorych [opinia ekspertów – siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B).

W grupie chorych z prawidłowym mechanizmem naprawy niesparowanych zasad - pMMR) leczeniem z wyboru jest kombinacją inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenvatinibem [siła dowodu IIA] (kategoria zalecenia 1).

5. Obserwacja po leczeniu

Nie ma dowodów, że jakiegokolwiek schemat nadzoru po leczeniu raka endometrium przyczynia się do poprawy czasu przeżycia pacjentów.

W randomizowanym badaniu TOTEM [80] [siła dowodu IIA] oceniono rolę intensywnego (INT) vs minimalistycznego (MIN) nadzoru po leczeniu chorych z endometroidnym rakiem endometrium. Pacjentów stratyfikowano do grupy niskiego (FIGO IA, low-grade) i wysokiego ryzyka ($\geq$ FIGO IA high grade) nawrotu choroby. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w czasie przeżyciu i w czasie do wznowy u pacjentów objętych nadzorem minimalistycznym i intensywnym zarówno w grupie niskiego jak i wysokiego ryzyka nawrotu.

Badanie TOTEM dotyczyło wyłącznie raka endometroidnego i nie uwzględniało molekularnych kryteriów oceny ryzyka nawrotu choroby w tym statusu TP53 (tabela 6).

Table 6. Grupy ryzyka nawrotu raka endometrium (wyłącznie chore po leczeniu operacyjnym bez choroby resztkowej (R0)).

Grupa ryzyka	Charakterystyka
niskie	FIGO IA endometroidalny low-grade (MMRd ^a i NSMP) z negatywnym lub ogniskowym LVSI. FIGO I/II <i>POLE</i> mut; FIGO III <i>POLE</i> mut ^b
pośrednie	FIGO IA endometroidalny high-grade (MMRd i NSMP) z negatywnym lub ogniskowym LVSI. FIGO IA TP53abn i/lub rak nieendometroidny (surowiczy, clear cel, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, rak mieszany) bez naciekania mięśniówki i z negatywnym lub ogniskowym LVSI. FIGO IB endometroidalny low-grade (MMRd i NSMP) z negatywnym lub ogniskowym LVSI.

Pośrednie wysokie	FIGO I typ endometroidny (MMRd i NSMP) (każdy grade i MI) z substantial LVSI. FIGO IB typ endometroidny (MMRd i NSMP) high-grade niezależnie od statusu LVSI FIGO II typ endometroidny (MMRd i NSMP)
Wysokie	Wszystkie stopnie FIGO i wszystkie typy histologiczne naciekające mięśniówkę z TP53 abn. Wszystkie stopnie FIGO z rakiem surowiczym lub undifferentiated carcinoma włączając carcinosarcomę z inwazją mięśniówki FIGO III-IVA typ endometroidny (MMRd i NSMP) bez choroby resztkowej (R0)

^aMMRd i MSI-H oba terminy identyfikują tę samą populację pacjentów z rakiem endometrium (identyfikacja poprzez IHC dla MMRd i sekwencjonowanie dla MSI-H) ^bFIGO III *POLEmut* można zaliczyć do grupy niskiego ryzyka niemniej brak jeszcze twardych danych pozwalających uniknąć leczenia uzupełniającego w tej grupie.

W opinii ekspertów pacjentki chore na raka nieendometroidnego, oraz z rakiem endometroidnym u których wykryto nieprawidłowy/zmutowany gen *P53* winny być objęte intensywnym nad-zorem [opinia ekspertów] [siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B).

Transpolując wyniki badania TOTEM [80] oraz stanowisko ekspertów zalecany schemat nadzoru dopasowany do aktualnego podziału grup ryzyka nawrotu [59] opisuje Tabela 7. [opinia ekspertów] [siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B).

Table 7. Zalecany schemat nadzoru po leczeniu chorych z rakiem endometrium.

Grupa ryzyka	nadzór
niskie: FIGO IA endometroidalny low-grade (MMRd ^a i NSMP) z negatywnym lub ogniskowym LVSI. FIGO I/II <i>POLEmut</i> ; FIGO III <i>POLEmut</i> ^b	- Pierwsze 5 lat od zakończenia leczenia podstawowego: wizyta kliniczna* co 6 miesięcy. (MIN)
pośrednie: FIGO IA endometroidalny high-grade (MMRd i NSMP) z negatywnym lub ogniskowym LVSI. FIGO IA TP53abn i/lub rak nieendometroidny (surowiczy, clear cel, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, rak mieszany) bez naciekania mięśniówki i z negatywnym lub ogniskowym LVSI.	- Pierwsze 2 lata obserwacji od zakończenia leczenia podstawowego: wizyta kliniczna* co 4 miesiące; TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 12 miesięcy - Od trzeciego do piątego roku obserwacji: wizyta kliniczna* co 6 miesięcy. (MIN)
pośrednie wysokie: FIGO I typ endometroidny (MMRd i NSMP) (każdy grade i MI) z substantial LVSI. FIGO IB typ endometroidny (MMRd i NSMP) high-grade niezależnie od statusu LVSI FIGO II typ endometroidny (MMRd i NSMP)	- Pierwsze 3 lata od zakończenia leczenia podstawowego: wizyta kliniczna*, Ca125, USG przezpochwowe i jamy brzusznej co 4 miesiące (z wyjątkiem zbieżności z TK jamy brzusznej); Wymaz cytologiczny, TK jamy brzusznej, miednicy co 12 miesięcy
wysokie: Wszystkie stopnie FIGO i wszystkie typy histologiczne naciekające mięśniówkę z TP53 abn. Wszystkie stopnie FIGO z rakiem surowiczym lub undifferentiated carcinoma włączając carcinosarcomę z inwazją mięśniówki FIGO III-IVA typ endometroidny (MMRd i NSMP) bez choroby resztkowej (R0)	- W czwartym i piątym roku obserwacji: wizyta kliniczna*, Ca125, USG przezpochwowe i brzuszne co 6 miesięcy (z wyjątkiem łącznie z TC) wymaz cytologiczny; TK klatki piersiowej,brzucha, miednicy co 12 miesięcy

*wizyta kliniczna z badaniem ginekologicznym (dwuręczne + wzierniki), ^aMMRd i MSI-H oba terminy identyfikują tę samą populację pacjentów z rakiem endometrium (identyfikacja poprzez IHC dla MMRd i sekwencjonowanie dla MSI-H) ^bFIGO III *POLEmut* można zaliczyć do grupy

niskiego ryzyka niemniej brak jeszcze twardych danych pozwalających uniknąć leczenia uzupełniającego w tej grupie.

6. Dziedziczny rak endometrium

Dziedziczny niezwiązany z polipowatością rak jelita grubego (HNPCC) (Zespół Lyncha).

U 30-40% pacjentek z rakiem endometrium stwierdza się niedobór naprawy niesparowanych zasad /niestabilność mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MMRd/MSI-H) [12] [siła dowodu V].

W grupie tej co 8-sma kobieta (5% przypadków raka endometrium) posiada mutację germinálną w genach *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2* kodujących białka naprawy niesparowań w DNA (MMR) [81] [siła dowodu V] oraz delecje *EPCAM* (*EPCAM-MSH2*) i tym samym przynależy do zespołu Lyncha [82] [siła dowodu IVA].

Mutacje *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* i *PMS2* wykrywane są odpowiednio u 41, 37, 13 i 9 procent przypadków zespołu Lyncha z mutacją MMR [83] [siła dowodu V]. Delecje *EPCAM* (*EPCAM-MSH2*) wykrywane są w 3% przypadków zespołu Lyncha [82, 84] [siła dowodu IVA i IVA].

Życiowe ryzyko rozwoju raka jelita grubego w populacji kobiet wynosi 4,7% [85] [siła dowodu V]. U kobiet z zespołem Lyncha jest średnio 10-krotnie wyższe i w zależności od mutacji waha się pomiędzy 10% a 45% [84, 85] [siła dowodu IVA, V]. Najwyższe ryzyko jest dla mutacji w *MLH1* (45%) i *MSH2* (33%) a najniższe w mutacji *MSH6* (26%) i *PMS2* (10-12%) [86, 87] [siła dowodu IIIB, IIIB].

Życiowe ryzyko rozwoju raka endometrium w populacji ogólnej wynosi 2.9% [85] [siła dowodu V]. U kobiet z zespołem Lyncha jest średnio 10-krotnie wyższe i w zależności od mutacji waha się pomiędzy 21% a 51% [85] [siła dowodu V]. Najwyższe ryzyko jest dla nosicieli mutacji w *MSH2* (51%) i *MSH6* (49%) a najniższe w mutacji w *MLH1* (34%) i *PMS2* (12-24%) [85-88] [siła dowodu V, IIIB, IIIB i IIIB].

Dziedziczny rak endometrium rozpoznawany jest w czwartej i piątej dekadzie życia. Najwcześniej chorują nosicielki mutacji *MSH2* (średnio 47 roku życia) najpóźniej u nosicielki mutacji *MSH6* (średnio 53 rok życia) [85] [siła dowodu V].

Zespół Lyncha zwiększa również ryzyko zachorowania na raka jajnika (3% -20% w porównaniu z 1.3% ryzykiem w populacji ogólnej) [89] [siła dowodu IIIB].

Badanie genetyczne w kierunku zespołu Lyncha należy wykonać we wszystkich przypadkach raka endometrium u których stwierdzono niedobór naprawy niesparowanych zasad /niestabilność mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MMRd/MSI-H) niezależnie od wieku, typu histologicznego [90] [siła dowodu IIID] kategoria zalecenia 2A oraz kryteriów amsterdamskich [opinia ekspertów] [siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B).

Kryteria amsterdamskie II (badanie przesiewowe zespołu Lyncha w populacji ogólnej):

- Co najmniej trzech krewnych z jakimkolwiek nowotworem związanym z zespołem Lyncha (jelita grubego, endometrium, jelita cienkiego, moczowodu, miedniczki nerkowej) potwierdzonym histologicznie
 - Jeden z krewnych powinien być krewnym pierwszego stopnia pozostałych dwóch
 - Co najmniej dwa kolejne pokolenia powinny być dotknięte chorobą
 - Co najmniej jeden krewny powinien być zdiagnozowany przed ukończeniem 50 roku życia
 - Rodzinna polipowatość gruczolakowa powinna być wykluczona w przypadkach raka jelita grubego, jeśli występuje
 - Guzy powinny być zweryfikowane przez badanie patologiczne [91] [siła dowodu V].
- Inne rzadsze zespoły dziedziczne predysponujące do raka endometrium:

6.1. Zespół Cowdena,

Mutacje germinalne PTEN (< 1%) zwiększają ryzyko rozwoju raka endometrium o 25% [72] [siła dowodu V]. Nie wpływają na ryzyko raka jajnika [92] [siła dowodu IIIA].

6.2. Dziedziczny rak piersi i jajnika (zespół raka sutka /HBss/, raka sutka i jajnika /HBOC/, zespół raka jajnika /HOC/)

Mutacje germinalne w BRCA1/2 są wykrywalne u 1% pacjentów z rakiem endometrium. Nosicielki mutacji germinalnej BRCA1 często wykazują utratę drugiej kopii genu, która powoduje sumarycznie bialleliczną inaktywację białka BRCA1, co przejawia się ułomnością w naprawie podwójnoniciowych pęknięć w DNA (HRD) oraz podatnością na leczenie z wykorzystaniem związków platyny i inhibitorów PARP. Przeciwnie bialleliczna inaktywacja BRCA2 występuje rzadko [93] [siła dowodu IVA].

Wśród nosicielek mutacji germinalnych w genach BRCA1/2 absolutne ryzyko rozwoju raka endometrium do 75 roku życia wynosi 3% (jest podobne do życiowego ryzyka w populacji ogólnej - 2.9% [75] [siła dowodu V]) a dla typu surowiczego 1.1% [93] [siła dowodu IIIA].

Potwierdzenie mutacji w MMR i delecje EPCAM (EPCAM-MSH2) (zespół Lyncha), w BRCA1/2 (zespół dziedzicznego raka piersi /HBss/ raka piersi i jajnika /HBOC/), w PTEN (zespół Cowdena) powinno skutkować badaniami genetycznymi wśród krewnych, aby zidentyfikować nosicieli mutacji rodzinnej.

W przypadku zespołu Lyncha każdy członek rodziny z potwierdzoną mutacją (niezależnie od płci) powinien być poddany skryningowi kolonoskopowemu według zaleceń Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej /PTCHO/ [opinia ekspertów] [siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B).

Kobiety (zespół Lyncha, zespół Cowdena) należy zachęcać do wczesnego posiadania potomstwa i zaproponować po zrealizowaniu planów rozrodczych profilaktyczną histerktomię [86, 87, 92] [siła dowodu IIIB, IIIB, IIIA] (kategoria zalecenia 2A).

Przed profilaktyczną histerktomią należy wykluczyć obecność aktywnego raka endometrium, jajnika i jelita grubego. W tym celu zaleca się biopsję endometrium, ultrasonografię przezpochwową jajników z oznaczeniem stężenia CA125 w surowicy krwi oraz kolonoskopię [opinia ekspertów] [siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B).

Profilaktyczne wycięcie jajników i jajowodów zalecane jest w zespole Lyncha [86, 87] [siła dowodu IIIB i IIIB] oraz w przypadku wykrycia mutacji germinalnej BRCA1/2 (zespół dziedzicznego raka jajnika /HOC/, raka piersi i jajnika /HBOC/) [94] [siła dowodu IIIA] (kategoria zalecenia 2A).

W przypadku mutacji germinalnej PTEN (zespół Cowdena) profilaktyczne wycięcie jajników i jajowodów nie jest zalecane [92] [siła dowodu IIIA] (kategoria zalecenia 2A).

W przypadku mutacji germinalnej BRCA1/2 (zespół dziedzicznego raka jajnika /HOC/, raka piersi i jajnika /HBOC/) profilaktyczna histerktomia nie jest zalecana, [94] [siła dowodu IIIA] (kategoria zalecenia 2A).

Suplementy: Materiały uzupełniające można pobrać tutaj: <https://www.mdpi.com/arti-cle/10.3390/jcm12041480/s1> / File S1: Klasyfikator ProMisE i kompleksowy algorytm diagnostyczny oparty o NGS+IHC; File S2: Ostateczny raport histopatologiczny po leczeniu operacyjnym; File S3: Postępowanie oszczędzające u kobiet chcących zachować płodność; File S4: Rak endometrium–Badanie statusu genu i receptora HER2. Pozycje piśmiennictwa [95,96] są cytowane w materiałach uzupełniających.

Author Contributions: Koncepcja i projekt badania: J.J.S. Zbieranie danych: J.J.S., J.R., A.K., A.Z.-S., L.B., A.C.-G., A.Z. oraz W.S. Kontrola jakości danych i zastosowanych algorytmów: J.J.S., L.B., A.M. i M.B. Analiza i interpretacja danych: J.J.S., J.R., A.K., A.Z.-S., L.B., P.B., M.B. i W.S. Przygotowanie manuskryptu: J.J.S., J.R. i A.K. Edytowanie manuskryptu: J.J.S., A.K. i J.R. Ocena manuskryptu: J.J.S., J.R., A.K., A.Z.-S., L.B., A.C.-G., P.B., A.Z., A.M., M.B. i W.S. Wszyscy autorzy przeczytali manuskrypt i zgodzili się na jego publikację.

Funding: brak finansowania ze środków zewnętrznych

Informed Consent Statement: nie dotyczy

Data Availability Statement: nie dotyczy

Data Availability Statement: nie dotyczy.

Acknowledgments: Tomasz Byrski—Department of Oncology and Chemotherapy, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland, recenzent zewnętrzny. Robert Jach—Department of Gynecology and Obstetrics of Medical College of Jagiellonian University, Krakow, Poland, recenzent zewnętrzny. Joanna Jońska-Gmyrek—Department of Gynecological Oncology. Maria Skłodowska-Curie—National Research Institute of Oncology in Warsaw, Poland, recenzent zewnętrzny. Ewa Kalinka—Department of Oncology, Polish Mother's Memorial Hospital—Research Institute, Łódź, Poland, recenzent zewnętrzny. Tomasz Kluz—Department of Gynecology, Gynecology Oncology and Obstetrics of Institute of Medical Sciences, Medical College of Rzeszow University, Poland, recenzent zewnętrzny. Ewa Milnerowicz—Department of Oncological Gynecology of Centre of Oncology, Opole, Poland, recenzent zewnętrzny. Marcin Misiak—Department of Gynecologic Oncology of the Holy Cross Cancer Center, Poland, recenzent zewnętrzny. Radosław Madry—Department of Gynecologic Oncology, Chair of Oncology Poznan University of Medical Sciences, Poland, recenzent zewnętrzny. Andrzej Roszak—Department of Radiotherapy and Oncological Gynecology, The Greater Poland Cancer Centre, Poznan, Poland, recenzent zewnętrzny. Rafał Stec—Oncological Department of Medical University of Warsaw, Poland, recenzent zewnętrzny. Andrzej Witek—Department of Gynecology and Obstetrics of Silesian University School of Medicine, Poland, recenzent zewnętrzny.

Conflicts of Interest: JJS: advisory board for GSK, Member of the Board the Polish Society of Gynecologic Oncology, paid lectures for GSK; AK: advisory board for: AstraZeneca, Amgen, GSK, paid lectures for: AstraZeneca, Amgen, GSK, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer, Thermo Fisher Scientific; LB: advisory board for GSK, AstraZeneca; personal fees from AstraZeneca, Roche, GSK and research funding and support from AstraZeneca, Roche, Novartis, MSD, Lilly, OncoQuest, Regeneron

Piśmiennictwo

1. Brouwers, M.C.; Kho, M.E.; Browman, G.P.; Burgers, J.S.; Cluzeau, F.; Feder, G.; Fervers, B.; Graham, I.D.; Grimshaw, J.; Hanna, S.E.; et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* **2010**, *182*, E839–E842. [CrossRef]
2. Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w Sprawie Wytycznych Oceny Świadczeń Opieki Zdrowotnej. Available online: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (accessed on 8 February 2023).
3. WHO Classification of Tumours. Editorial Board. Female Genital Tumours, 5th ed.; WHO Classification of Tumours Series; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2020; Volume 14.
4. Bell, D.W.; Ellenson, L.H. Molecular genetics of endometrial carcinoma. *Annu. Rev. Pathol.* **2019**, *14*, 339–367. [CrossRef] [PubMed]
5. Deolet, E.; Van Dorpe, J.; Van de Vijver, K. Mesonephric-like adenocarcinoma of the endometrium: Diagnostic advances to spot this wolf in sheep's clothing. A Review of the literature. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 698. [CrossRef] [PubMed]
6. Melhem, M.F.; Tobon, H. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: A clinico-pathological review of 18 cases. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **1987**, *6*, 347–355. [CrossRef]
7. Jalloul, R.J.; Elshaikh, M.A.; Ali-Fehmi, R.; Haley, M.M.; Yoon, J.; Mahan, M.; Munkarah, A.R. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: Case series and review of the literature. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2012**, *22*, 812–818. [CrossRef] [PubMed]
8. Zhang, C.; Zhang, H.; Yang, L.; Wang, Y.; Li, X.; Guo, J.; Xu, J. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium in a woman of perimenopausal age: A case report. *Medicine* **2018**, *97*, e13418. [CrossRef] [PubMed]
9. Bokhman, J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* **1983**, *15*, 10–17. [CrossRef] [PubMed]
10. Kandoth, C.; Schultz, N.; Cherniack, A.D.; Akbani, R.; Liu, Y.; Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* **2013**, *497*, 67–73.
11. Huvila, J.; Pors, J.; Thompson, E.F.; Gilks, C.B. Endometrial carcinoma: Molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis. *J. Pathol.* **2021**, *253*, 355–365. [CrossRef]
12. Alexa, M.; Hasenburg, A.; Battista, M.J. The TCGA molecular classification of endometrial cancer and its possible impact on adjuvant treatment decisions. *Cancers* **2021**, *13*, 1478. [CrossRef]
13. Timmermans, A.; Opmeer, B.C.; Khan, K.S.; Bachmann, L.M.; Epstein, E.; Clark, T.J.; Gupta, J.K.; Bakour, S.H.; van den Bosch, T.; van Doorn, H.C.; et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* **2010**, *116*, 160–167. [CrossRef] [PubMed]

14. Van Meurs, H.S.; Bleeker, M.C.; van der Velden, J.; Overbeek, L.I.; Kenter, G.G.; Buist, M.R. The incidence of endometrial hyperplasia and cancer in 1031 patients with a granulosa cell tumor of the ovary: Long-term follow-up in a population-based cohort study. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2013**, *23*, 1417–1422. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Love, C.D.; Muir, B.B.; Scrimgeour, J.B.; Leonard, R.C.; Dillon, P.; Dixon, J.M. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J. Clin. Oncol.* **1999**, *17*, 2050–2054. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Davies, C.; Pan, H.; Godwin, J.; Gray, R.; Arriagada, R.; Raina, V.; Abraham, M.; Medeiros Alencar, V.H.; Badran, A.; Bonfill, X.; et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* **2013**, *381*, 805–816. [[CrossRef](#)]
17. Taraboanta, C.; Britton, H.; Plotkin, A.; Azordegan, N.; Clement, P.B.; Gilks, C.B. Performance characteristics of endometrial sampling in diagnosis of endometrial carcinoma. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **2020**, *39*, 19–25. [[CrossRef](#)]
18. Clark, T.J.; Mann, C.H.; Shah, N.; Khan, K.S.; Song, F.; Gupta, J.K. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: A systematic quantitative review. *BJOG* **2002**, *109*, 313–321. [[CrossRef](#)]
19. Paul, F.; Dijkhuizen, H.L.J. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Cancer* **2000**, *89*, 8.
20. Stelloo, E.; Nout, R.A.; Osse, E.M.; Jürgenliemk-Schulz, I.J.; Jobsen, J.J.; Lutgens, L.C.; van der Steen-Banasik, E.M.; Nijman, H.W.; Putter, H.; Bosse, T.; et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer—combined analysis of PORTEC cohorts. *Clin. Cancer Res.* **2016**, *22*, 4215–4224. [[CrossRef](#)]
21. Leon-Castillo, A.; Horeweg, N.; Peters, E.E.M.; Rutten, T.; Ter Haar, N.; Smit, V.T.H.B.M.; Kroon, C.D.; Boenelycke, M.; Hogdall, E.; Hogdall, C.; et al. Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment. *Gynecol. Oncol.* **2022**, *164*, 577–586. [[CrossRef](#)]
22. Wortman, B.G.; Bosse, T.; Nout, R.A.; Lutgens, L.C.H.W.; van der Steen-Banasik, E.M.; Westerveld, H.; van den Berg, H.; Slot, A.; DeWinter, K.A.J.; Verhoeven-Adema, K.W.; et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol. Oncol.* **2018**, *151*, 69–75. [[CrossRef](#)]
23. Hoang, L.N.; Kinloch, M.A.; Leo, J.M.; Grondin, K.; Lee, C.H.; Ewanowich, C.; Köbel, M.; Cheng, A.; Talhouk, A.; McConechy, M.; et al. Interobserver agreement in endometrial carcinoma histotype diagnosis varies depending on The Cancer Genome Atlas (TCGA)-based molecular subgroup. *Am. J. Surg. Pathol.* **2017**, *41*, 245–252. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Pl Plotkin, A.; Kuzeljevic, B.; De Villa, V.; Thompson, E.F.; Gilks, C.B.; Clarke, B.A.; Köbel, M.; McAlpine, J.N. Interlaboratory concordance of ProMisE molecular classification of endometrial carcinoma based on endometrial biopsy specimens. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **2020**, *39*, 537–545. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Abdulfatah, E.; Wakeling, E.; Sakr, S.; Al-Obaidy, K.; Bandyopadhyay, S.; Morris, R.; Feldman, G.; Ali-Fehmi, R. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: Towards early personalized patient management. *Gynecol. Oncol.* **2019**, *154*, 467–474. [[CrossRef](#)]
26. Kommoss, S.; McConechy, M.K.; Kommoss, F.; Leung, S.; Bunz, A.; Magrill, J.; Britton, H.; Kommoss, F.; Grevenkamp, F.; Karnezis, A.; et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann. Oncol.* **2018**, *29*, 1180–1188. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Stelloo, E.; Nout, R.A.; Naves, L.C.; Ter Haar, N.T.; Creutzberg, C.L.; Smit, V.T.; Bosse, T. High concordance of molecular tumor alterations between pre-operative curettage and hysterectomy specimens in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* **2014**, *133*, 197–204. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Talhouk, A.; Hoang, L.N.; McConechy, M.K.; Nakonechny, Q.; Leo, J.; Cheng, A.; Leung, S.; Yang, W.; Lum, A.; Köbel, M.; et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol. Oncol.* **2016**, *143*, 46–53. [[CrossRef](#)]
29. Talhouk, A.; McConechy, M.K.; Leung, S.; Li-Chang, H.H.; Kwon, J.S.; Melnyk, N.; Yang, W.; Senz, J.; Boyd, N.; Karnezis, A.N.; et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br. J. Cancer* **2015**, *113*, 299–310. [[CrossRef](#)]
30. Talhouk, A.; McConechy, M.K.; Leung, S.; Yang, W.; Lum, A.; Senz, J.; Boyd, N.; Pike, J.; Anglesio, M.; Kwon, J.S.; et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* **2017**, *123*, 802–813. [[CrossRef](#)]
31. Peters, E.E.M.; Bartosch, C.; McCluggage, W.G.; Genestie, C.; Lax, S.F.; Nout, R.; Oosting, J.; Singh, N.; Smit, H.C.S.H.; Smit, V.T.H.B.M.; et al. Reproducibility of Lymphovascular Space Invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer. *Histopathology* **2019**, *75*, 128–136. [[CrossRef](#)]
32. Bosse, T.; Peters, E.E.; Creutzberg, C.L.; Jürgenliemk-Schulz, I.M.; Jobsen, J.J.; Mens, J.W.; Lutgens, L.C.; van der Steen-Banasik, E.M.; Smit, V.T.; Nout, R.A.; et al. Substantial Lymph-Vascular Space Invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer—A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur. J. Cancer* **2015**, *51*, 1742–1750. [[CrossRef](#)]
33. Winer, I.; Ahmed, Q.F.; Mert, I.; Bandyopadhyay, S.; Cote, M.; Munkarah, A.R.; Hussein, Y.; Al-Wahab, Z.; Elshaikh, M.A.; Alosch, B.; et al. Significance of lymphovascular space invasion in uterine serous carcinoma: What matters more; Extent or presence? *Int. J. Gynecol. Pathol.* **2015**, *34*, 47–56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

34. Tortorella, L.; Restaino, S.; Zannoni, G.F.; Vizzielli, G.; Chiantera, V.; Cappuccio, S.; Gioè, A.; La Fera, E.; Dinoi, G.; Angelico, G.; et al. Substantial Lymph-Vascular Space Invasion (LVSI) as predictor of distant relapse and poor prognosis in low-risk early-stage endometrial cancer. *J. Gynecol. Oncol.* **2021**, *32*, e11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Lin, M.Y.; Dobrotwir, A.; McNally, O.; Abu-Rustum, N.R.; Narayan, K. Role of imaging in the routine management of endometrial cancer. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2018**, *143*, 109–117. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Faria, S.C.; Devine, C.E.; Rao, B.; Sagebiel, T.; Bhosale, P. Imaging and staging of endometrial cancer. *Semin. Ultrasound CT MRI* **2019**, *40*, 287–294. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Pecorelli, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2009**, *105*, 103–104. [[CrossRef](#)]
38. Liu, T.; Tu, H.; Li, Y.; Liu, Z.; Liu, G.; Gu, H. Impact of radical hysterectomy versus simple hysterectomy on survival of patients with stage 2 endometrial cancer: A meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* **2019**, *26*, 2933–2942. [[CrossRef](#)]
39. Galaal, K.; Donkers, H.; Bryant, A.; Lopes, A.D. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early-stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, *10*, CD006655. [[CrossRef](#)]
40. Dinoi, G.; Ghoniem, K.; Murad, M.H.; Segarra-Vidal, B.; Zanfagnin, V.; Coronado, P.J.; Kyrgiou, M.; Perrone, A.M.; Zola, P.; Weaver, A.; et al. Minimally invasive compared with open surgery in high-risk endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* **2023**, *141*, 59–68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Garzon, S.; Uccella, S.; Zorzato, P.C.; Bosco, M.; Franchi, M.P.; Student, V.; Mariani, A. Fertility-sparing management for endometrial cancer: Review of the literature. *Minerva Med.* **2021**, *112*, 55–69. [[CrossRef](#)]
42. Sun, C.; Chen, G.; Yang, Z.; Jiang, J.; Yang, X.; Li, N.; Zhou, B.; Zhu, T.; Wei, J.; Weng, D.; et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: A retrospective study and meta-analysis. *Fertil. Steril.* **2013**, *100*, 782–787. [[CrossRef](#)]
43. Gu, H.; Li, J.; Gu, Y.; Tu, H.; Zhou, Y.; Liu, J. Survival impact of ovarian preservation on women with early-stage endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer.* **2017**, *27*, 77–84. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Shin, W.; Park, S.Y.; Kang, S.; Lim, M.C.; Seo, S.S. The survival effect of ovary preservation in early stage endometrial cancer: A single institution retrospective analysis. *J. Ovarian Res* **2020**, *97*, 13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. McAlpine, J.N.; Chiu, D.S.; Nout, R.A.; Church, D.N.; Schmidt, P.; Lam, S.; Leung, S.; Bellone, S.; Wong, A.; Brucker, S.Y.; et al. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. *Cancer* **2021**, *127*, 2409–2422. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Won, S.; Kim, M.K.; Seong, S.J. Fertility-sparing treatment in women with endometrial cancer. *Clin. Exp. Reprod. Med.* **2020**, *47*, 237–244. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Cho, A.; Lee, S.W.; Park, J.Y.; Kim, D.Y.; Suh, D.S.; Kim, J.H.; Kim, Y.M.; Kim, Y.T. Continued medical treatment for persistent early endometrial cancer in young women. *Gynecol. Oncol.* **2021**, *160*, 413–417. [[CrossRef](#)]
48. Benedetti Panici, P.; Basile, S.; Maneschi, F.; Alberto Lissoni, A.; Signorelli, M.; Scambia, G.; Angioli, R.; Tateo, S.; Mangili, G.; Katsaros, D.; et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.* **2008**, *100*, 1707–1716. [[CrossRef](#)]
49. Kitchener, H.; Swart, A.M.; Qian, Q.; Amos, C.; Parmar, M.K. ASTEC Study Group; Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomised study. *Lancet* **2009**, *373*, 125–136.
50. Frost, J.A.; Webster, K.E.; Bryant, A.; Morrison, J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, *10*, CD007585. [[CrossRef](#)]
51. Kim, H.S.; Suh, D.H.; Kim, M.K.; Chung, H.H.; Park, N.H.; Song, Y.S. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: A meta-analysis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **2012**, *42*, 405–412. [[CrossRef](#)]
52. Vargas, R.; Rauh-Hain, J.A.; Clemmer, J.; Clark, R.M.; Goodman, A.; Growdon, W.B.; Schorge, J.O.; Del Carmen, M.G.; Horowitz, N.S.; Boruta, D.M.; 2nd. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol. Oncol.* **2014**, *133*, 216–220. [[CrossRef](#)]
53. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Rossi, E.C.; Kowalski, L.D.; Scalici, J.; Cantrell, L.; Schuler, K.; Hanna, R.K.; Method, M.; Ade, M.; Ivanova, A.; Boggess, J.F. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): A multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* **2017**, *18*, 384–392. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Cusimano, M.C.; Vicus, D.; Pulman, K.; Maganti, M.; Bernardini, M.Q.; Bouchard-Fortier, G.; Laframboise, S.; May, T.; Hogen, L.F.; Covens, A.L.; et al. Assessment of sentinel lymph node biopsy vs lymphadenectomy for intermediate- and high-grade endometrial cancer staging. *JAMA Surg.* **2021**, *156*, 157–164. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Xu, H.; Cui, S.S.; Ran, L.; Liu, Y.; Hu, C.; Xu, Y.; Tian, Y. Incidence of omental metastasis in uterine serous carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* **2022**, *51*, 102395. [[CrossRef](#)]
57. Randall, M.E.; Filiaci, V.; McMeekin, D.S.; von Gruenigen, V.; Huang, H.; Yashar, C.M.; Mannel, R.S.; Kim, J.W.; Salani, R.; DiSilvestro, P.A.; et al. Phase III trial: Adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin. *J. Clin. Oncol.* **2019**, *37*, 1810. [[CrossRef](#)]

58. Ao, M.; Ding, T.; Tang, D.; Xi, M. Efficacy and toxicity of adjuvant therapies for high-risk endometrial cancer in stage I–III: A Systematic review and network meta-analysis. *Med. Sci. Monit.* **2020**, *26*, e925595. [[CrossRef](#)]
59. Oaknin, A.; Bosse, T.J.; Creutzberg, C.L.; Giordelli, G.; Harter, P.; Joly, F.; Lorusso, D.; Marth, C.; Makker, V.; Mirza, M.R.; et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2022**, in press. [[CrossRef](#)]
60. Sorbe, B.; Nordström, B.; Mäenpää, J.; Kuhelj, J.; Kuhelj, D.; Okkan, S.; Delaloye, J.F.; Frankendal, B. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: A controlled randomized study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* **2009**, *19*, 873–878. [[CrossRef](#)]
61. Nout, R.A.; Smit, V.T.; Putter, H.; Jürgenliemk-Schulz, I.M.; Jobsen, J.J.; Lutgens, L.C.; van der Steen-Banasik, E.M.; Mens, J.W.; Slot, A.; Kroese, M.C.; et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high intermediate risk (PORTEC-2): An open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* **2010**, *375*, 816–823. [[CrossRef](#)]
62. Sorbe, B.; Horvath, G.; Andersson, H.; Boman, K.; Lundgren, C.; Pettersson, B. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma—A prospective randomized study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2012**, *82*, 1249–1255. [[CrossRef](#)]
63. Acharya, S.; Perkins, S.M.; DeWees, T.; Fischer-Valuck, B.W.; Mutch, D.G.; Powell, M.A.; Schwarz, J.K.; Grigsby, P.W. Brachytherapy is associated with improved survival in inoperable stage I endometrial adenocarcinoma: A population-based analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2015**, *60*, 748–758. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Kemmerer, E.; Hernandez, E.; Ferriss, J.S.; Valakh, V.; Miyamoto, C.; Li, S.; Micaily, B. Use of image-guided stereotactic body radiation therapy in lieu of intracavitary brachytherapy for the treatment of inoperable endometrial neoplasia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2013**, *85*, 129–135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Yoo, S.; Hegarty, S.E.; Mishra, M.V.; Patel, N.; Cantrell, L.A.; Showalter, T.N. Definitive radiation therapy for stage I–II endometrial cancer: An observational study of nonoperative management. *Am. J. Clin. Oncol.* **2017**, *40*, 582–589. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Van der Steen-Banasik, E.; Christiaens, M.; Shash, E.; Coens, C.; Casado, A.; Herrera, F.G.; Ottevanger, P.B.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Gynaecological Cancer Group (EORTC-GCG). Systemic review: Radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. *Eur. J. Cancer* **2016**, *65*, 172–181. [[CrossRef](#)]
67. Barlin, J.N.; Puri, I.; Bristow, R.E. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: A meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* **2010**, *118*, 14–18. [[CrossRef](#)]
68. Yi, L.; Zhang, H.; Zou, J.; Luo, P.; Zhang, J. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in high-risk endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* **2018**, *149*, 612–619. [[CrossRef](#)]
69. de Boer, S.M.; Powell, M.E.; Mileskin, L.; Katsaros, D.; Bessette, P.; Haie-Meder, C.; Ottevanger, P.B.; Ledermann, J.A.; Khaw, P.; Colombo, A.; et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): Final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **2018**, *19*, 295–309. [[CrossRef](#)]
70. Ethier, J.L.; Desautels, D.N.; Amir, E.; MacKay, H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* **2017**, *147*, 158–166. [[CrossRef](#)]
71. Decruze, S.B.; Green, J.A. Hormone therapy in advanced and recurrent cancer: A systematic review. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2007**, *17*, 964–978. [[CrossRef](#)]
72. Miller, D.S.; Filiaci, V.L.; Mannel, R.S.; Cohn, D.E.; Matsumoto, T.; Tewari, K.S.; DiSilvestro, P.; Pearl, M.L.; Argenta, P.A.; Powell, M.A.; et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG oncology/GOG0209). *J. Clin. Oncol.* **2020**, *38*, 3841–3850. [[CrossRef](#)]
73. Oaknin, A.; Tinker, A.V.; Gilbert, L.; Samouëlian, V.; Mathews, C.; Brown, J.; Barretina-Ginesta, M.P.; Moreno, V.; Gravina, A.; Abdeddaim, C.; et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody Dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: A nonrandomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol.* **2020**, *6*, 1766–1772. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Makker, V.; Colombo, N.; Casado Herráez, A.; Santin, A.D.; Colomba, E.; Miller, D.S.; Fujiwara, K.; Pignata, S.; Baron-Hay, S.; Ray-Coquard, I.; et al. Study 309–KEYNOTE-775 investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *386*, 437–448. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Marabelle, A.; Fakih, M.; Lopez, J.; Shah, M.; Shapira-Frommer, R.; Nakagawa, K.; Chung, H.C.; Kindler, H.L.; Lopez-Martin, J.A.; Miller, W.H., Jr.; et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: Prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* **2020**, *21*, 1353–1365. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. O'Malley, D.M.; Bariani, G.M.; Cassier, P.A.; Marabelle, A.; Hansen, A.R.; De Jesus Acosta, A.; Miller, W.H., Jr.; Safra, T.; Italiano, A.; Mileskin, L.; et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: Results from the KEYNOTE-158 study. *J. Clin. Oncol.* **2022**, *40*, 752–761. [[CrossRef](#)]

77. Mileschkin, L.; Edmondson, R.; O'Connell, R.L.; Sjoquist, K.M.; Andrews, J.; Jyothirmayi, R.; Beale, P.; Bonaventura, T.; Goh, J.; Hall, M.; et al. Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen (ER)/progesterone (PR) positive endometrial cancer: The PARAGON trial—ANZGOG 0903. *Gynecol Oncol.* **2019**, *154*, 29–37. [\[CrossRef\]](#)
78. Fader, A.N.; Roque, D.M.; Siegel, E.; Buza, N.; Hui, P.; Abdelghany, O.; Chambers, S.K.; Secord, A.A.; Havrilesky, L.; O'Malley, D.M.; et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 2044–2051. [\[CrossRef\]](#)
79. Fader, A.N.; Roque, D.M.; Siegel, E.; Buza, N.; Hui, P.; Abdelghany, O.; Chambers, S.K.; Secord, A.A.; Havrilesky, L.; O'Malley, D.M.; et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared to carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress HER2/Neu (NCT01367002): Updated survival analysis. In Proceedings of the Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting, Toronto, ON, Canada, 28–31 March 2020.
80. Zola, P.; Ciccone, G.; Piovano, E.; Fuso, L.; Peirano, E.; Di Cuonzo, D.; Perrone, A.M.; Mandato, V.D.; Zavallone, L.; Chiudinelli, F.; et al. Intensive versus minimalist follow-up in patients treated for endometrial cancer: A multicentric randomized controlled trial (The TOTEM study—NCT00916708). *J. Clin. Oncol.* **2021**, *39*. [\[CrossRef\]](#)
81. Spurdle, A.B.; Bowman, M.A.; Shamsani, J.; Kirk, J. Endometrial cancer gene panels: Clinical diagnostic vs research germline DNA testing. *Mod. Pathol.* **2017**, *30*, 1048–1068. [\[CrossRef\]](#)
82. Pérez-Cabornero, L.; Infante Sanz, M.; Velasco Sampedro, E.; Lastra Aras, E.; Acedo Becares, A.; Miner Pino, C.; Durán Domínguez, M. Frequency of rearrangements in Lynch syndrome cases associated with MSH2: Characterization of a new deletion involving both EPCAM and the 50 part of MSH2. *Cancer Prev. Res.* **2011**, *4*, 1556–1562. [\[CrossRef\]](#)
83. Bercow, A.S.; Eisenhauer, E.L. Screening and surgical prophylaxis for hereditary cancer syndromes with high risk of endometrial and ovarian cancer. *J. Surg. Oncol.* **2019**, *120*, 864–872. [\[CrossRef\]](#)
84. Kempers, M.J.; Kuiper, R.P.; Ockeloen, C.W.; Chappuis, P.O.; Hutter, P.; Rahner, N.; Schackert, H.K.; Steinke, V.; Holinski-Feder, E.; Morak, M.; et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: A cohort study. *Lancet* **2011**, *12*, 49–55. [\[CrossRef\]](#)
85. Ryan, N.A.J.; Morris, J.; Green, K.; Lalloo, F.; Woodward, E.R.; Hill, J.; Crosbie, E.J.; Evans, D.G. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in Lynch Syndrome: Implications for stratified surveillance strategies. *JAMA Oncol.* **2017**, *3*, 1702–1706. [\[CrossRef\]](#)
86. Ten Broeke, S.W.; van der Klift, H.M.; Tops, C.M.J.; Aretz, S.; Bernstein, I.; Buchanan, D.D.; de la Chapelle, A.; Capella, G.; Clendenning, M.; Engel, C.; et al. Cancer risks for PMS2-associated Lynch Syndrome. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 2961–2968. [\[CrossRef\]](#)
87. ten Broeke, S.W.; Brohet, R.M.; Tops, C.M.; van der Klift, H.M.; Velthuisen, M.E.; Bernstein, I.; Capellá Munar, G.; Gomez Garcia, E.; Hoogerbrugge, N.; Letteboer, T.G.; et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: Delineating the cancer risk. *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 319–325. [\[CrossRef\]](#)
88. Møller, P.; Seppälä, T.; Bernstein, I.; Holinski-Feder, E.; Sala, P.; Evans, D.G.; Lindblom, A.; Macrae, F.; Blanco, I.; Sijmons, R.; et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: First report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* **2017**, *66*, 464–472. [\[CrossRef\]](#)
89. Dowty, J.G.; Win, A.K.; Buchanan, D.D.; Lindor, N.M.; Macrae, F.A.; Clendenning, M.; Antill, Y.C.; Thibodeau, S.N.; Casey, G.; Gallinger, S.; et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum. Mutat.* **2013**, *34*, 490–497. [\[CrossRef\]](#)
90. McConechy, M.K.; Talhouk, A.; Li-Chang, H.H.; Leung, S.; Huntsman, D.G.; Gilks, C.B.; McAlpine, J.N. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol. Oncol.* **2015**, *137*, 306–310. [\[CrossRef\]](#)
91. Vasen, H.F.; Möslin, G.; Alonso, A.; Bernstein, I.; Bertario, L.; Blanco, I.; Burn, J.; Capella, G.; Engel, C.; Frayling, I.; et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J. Med. Genet.* **2007**, *44*, 353–362. [\[CrossRef\]](#)
92. Tan, M.H.; Mester, J.L.; Ngeow, J.; Rybicki, L.A.; Orloff, M.S.; Eng, C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin. Cancer Res.* **2012**, *18*, 400–407. [\[CrossRef\]](#)
93. Smith, E.S.; Da Cruz Paula, A.; Cadoo, K.A.; Abu-Rustum, N.R.; Pei, X.; Brown, D.N.; Ferrando, L.; Sebastiao, A.P.M.; Riaz, N.; Robson, M.E.; et al. Endometrial cancers in BRCA1 or BRCA2 germline mutation carriers: Assessment of homologous recombination DNA repair defects. *JCO Precis. Oncol.* **2019**, *29*, 3. [\[CrossRef\]](#)
94. de Jonge, M.M.; de Kroon, C.D.; Jenner, D.J.; Oosting, J.; de Hullu, J.A.; Mourits, M.J.E.; Gómez Garcia, E.B.; Ausems, M.G.E.M.; Margriet Collée, J.; van Engelen, K.; et al. Endometrial cancer risk in women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations: Multicenter Cohort Study. *J. Natl. Cancer Inst.* **2021**, *113*, 1203–1211. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
95. Buza, N. HER2 testing in endometrial serous carcinoma. Time for standardized pathology practice to meet the clinical demand. *Arch Pathol Lab Med.* **2021**, *145*, 687–691. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
96. Buza, N. HER2 Testing and Reporting in Endometrial Serous Carcinoma: Practical Recommendations for HER2 Immunohistochemistry and Fluorescent In Situ Hybridization: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol* **2020**, *40*, 17–23. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)