

A história contemporânea do carcinoma do endométrio

Alexandre Silva e Silva¹, Filomena Marino Carvalho², Jesus Paula Carvalho³

O câncer do endométrio é uma doença que vem despertando interesse crescente nas últimas décadas, por diferentes motivos, a saber: a) a incidência está aumentando rapidamente em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento;⁽¹⁻³⁾ b) com o aumento da expectativa de vida da população feminina, aumentou o grupo de risco para carcinoma do endométrio, formado por mulheres na pós-menopausa;⁽³⁾ c) existem várias doenças com perfis moleculares diferentes dentro do que denominamos de câncer do endométrio;⁽⁴⁾ d) o câncer do endométrio é o segundo câncer mais frequente na síndrome de Lynch, ficando atrás apenas do câncer colorretal e precedendo este câncer em cerca de 50% das vezes, em pacientes afetadas;^(5,6) e) a cirurgia estadiadora é a base do tratamento e do estadiamento da doença;⁽⁷⁾ f) a extensão da cirurgia estadiadora e o papel da linfadenectomia pélvica e paraórtica ainda são assuntos que despertam controvérsias;^(8,9) g) a prevalência de sobrepeso, obesidade e obesidade mórbida, é muito elevada nessas pacientes, e esses fatores têm impacto no plano de tratamento cirúrgico e estadiamento do câncer do endométrio;^(10,11) h) a cirurgia minimamente invasiva por videolaparoscopia é um recurso relativamente recente no tratamento do câncer ginecológico, e a sua efetividade, segurança, vantagens, desvantagens e custos ainda estão em estudo;⁽¹²⁻¹⁵⁾ i) a cirurgia robótica é um recurso ainda mais recente no tratamento do câncer do endométrio, apresenta alto custo para a sua implantação e sua efetividade, segurança e custos ainda estão sendo testados em diferentes cenários;^(16,17) j) a comparação entre as cirurgias abertas, cirurgias videolaparoscópicas e cirurgias robóticas assistidas por laparoscopia ainda está em andamento.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Ao contrário do câncer do colo do útero, cuja história e preocupações remontam a séculos atrás,⁽²¹⁾ a história relevante do câncer do endométrio é muito mais recente.⁽²²⁾ Até os anos 1960 o câncer do endométrio era considerado uma única doença e seu tratamento era sempre cirúrgico e consistia na histerectomia total, na radioterapia ou na combinação dos dois tratamentos.

Em 1961, Kelley e Baker⁽²³⁾ descreveram a possibilidade de tratar a doença com agentes progestacionais. O acetato de medroxiprogesterona utilizado por longo tempo demonstrou resposta positiva em 20,8% em casos de doença avançada. Os resultados pareceram ainda melhores em casos de doença localizada no útero, e a sobrevida média foi de dois anos. Esse feito foi considerado muito significativo para os padrões daquela época.⁽²⁴⁾

A relação entre câncer do endométrio, hiperestrogenismo relativo ou absoluto e o uso de estrogênios sem a contraposição de progestogênios foi demonstrada em 1976.⁽²⁵⁾

A quimioterapia foi introduzida em 1979 com o estudo que demonstrou a efetividade da doxorrubicina no carcinoma do endométrio avançado ou recorrente.⁽²⁶⁾

1. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

3. Departamento de Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Aalders *et al.*⁽²⁷⁾ demonstraram em 1980 que a radioterapia pélvica reduzia as recidivas locais, sem, contudo, alterar a sobrevida global.

O carcinoma do endométrio, que até então era considerado uma única doença, passou a ser classificado em 1983 como duas doenças distintas – o tipo I e o tipo II –, com características epidemiológicas, demográficas e patológicas muito diferentes. O carcinoma do tipo I, mais frequente, resultava da hiperestimulação estrogênica intrínseca ou extrínseca, era precedido de hiperplasias endometriais, acometia mulheres obesas, na peri e na pós-menopausa, e tinha tipo histológico de carcinoma endometriode, grau I, histológico e comportamento menos agressivo. O carcinoma do tipo II, por sua vez, ocorria em mulheres uma década mais idosas, não guardava relação com a obesidade e hiperestrogenismo, não tinha como lesão precursora as hiperplasias endometriais e era constituído pelos tipos histológicos carcinoma seroso e carcinoma de células claras.⁽²⁸⁾ Apresentava pior prognóstico do que os carcinomas do tipo I.

Creasman *et al.*,⁽²⁹⁾ em 1987, estabeleceram os principais fatores prognósticos do carcinoma do endométrio, ou seja, tipo histológico, grau histológico, profundidade de invasão miometrial e comprometimento linfonodal.^(29,30)

O estadiamento do câncer do endométrio era clínico até o final dos anos 1980, baseado no tamanho do útero avaliado pela histerometria, e pouco refletia a real extensão e gravidade da doença. Em 1988, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) determinou que o carcinoma do endométrio passasse a ter estadiamento cirúrgico, que incluía o estudo da extensão da doença no útero, a profundidade de invasão miometrial, o estudo citológico do líquido peritoneal, além da avaliação dos linfonodos pélvicos e paraórticos.⁽³¹⁾ Não havia definição clara de como a avaliação linfonodal deveria ser realizada.

Agentes citotóxicos combinados foram utilizados no carcinoma do endométrio em 1993, com esquemas contendo doxorubicina e cisplatina a cada 28 dias, por até oito ciclos, e foram obtidas respostas completas em 20% dos casos e resposta parcial e doença estável em 40% e 23%, respectivamente.⁽³²⁾

No final dos anos 1990, surgiram os primeiros tratamentos do carcinoma do endométrio com preservação da fertilidade em mulheres jovens e desejosas de gravidezes. Treze de 21 pacientes (62%) tiveram resposta inicial com o uso de agentes progestacionais isolados, demonstrando ser possível a preservação de fertilidade em pacientes com câncer de endométrio.⁽³³⁾

O estudo PORTEC, em 2000, demonstrou que radioterapia pós-operatória nos carcinomas de endométrio em estágio I reduzia as recorrências locais, mas não

tinha impacto na sobrevida global.⁽³⁴⁾ O uso combinado de acetato de megestrol e tamoxifeno alternadamente demonstrou ser efetivo em doença extrapélvica.^(35,36)

Em 2004, o uso combinado de paclitaxel, cisplatina e doxorubicina no carcinoma do endométrio, demonstrou aumento da sobrevida livre de progressão da doença e da sobrevida global.⁽³⁷⁾

Em 2005, o carcinoma do endométrio foi identificado como o câncer sentinela mais frequente entre mulheres portadoras da síndrome HNPCC (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*). Câncer sentinela é aquele que é diagnosticado primeiro ou sincronicamente com o câncer principal. O câncer principal da síndrome HNPCC é o câncer colorretal, que ocorre em até 80% das mulheres afetadas, porém o carcinoma do endométrio ocorre em até 62% das mulheres afetadas e em 50% das vezes precede o câncer colorretal.⁽³⁸⁾

O esquema de quimioterapia com doxorubicina e paclitaxel, em 2006, demonstrou ser superior à radioterapia de abdome total.⁽³⁹⁾ Em 2011, os inibidores mTOR (tenisrolimo) demonstraram atividade no controle do câncer do endométrio recorrente ou metastático, como agentes únicos. A resposta foi melhor em pacientes virgens de tratamento do que em pacientes previamente tratadas com agentes citotóxicos.⁽⁴⁰⁾ Nesse mesmo ano, terapias antiangiogênicas com o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado contra o fator de crescimento endotelial (VEGF-A), foi utilizado com sucesso em carcinomas do endométrio avançados.⁽⁴¹⁾

Nos carcinomas endometrioides, restritos ao útero e considerados como tumores de baixo risco de recidivas, um estudo em 2013 demonstrou que a expressão da molécula de adesão L1CAM (*L1 cell adhesion molecule*) identificava um grupo de alto risco de recidivas e, portanto, candidato a tratamentos adjuvantes.⁽⁴²⁾

Um avanço espetacular aconteceu em 2013, a partir dos estudos do TCGA (*The Cancer Genome Atlas*),^(43,44) um projeto público que tinha por objetivo catalogar e descobrir as alterações genômicas causadoras de câncer e criar um atlas compreensivo do perfil dos diferentes tipos de câncer. O carcinoma do endométrio, que até então era classificado do ponto de vista unicamente morfológico, como duas entidades (tipo I e tipo II),⁽²⁸⁾ pôde então ser definido como quatro subgrupos moleculares, com comportamentos e história natural muito diferentes entre si. Isso abria as portas para a caracterização molecular dos carcinomas do endométrio, com a possibilidade de traçar condutas terapêuticas individualizadas e baseadas no perfil molecular da doença.⁽⁴⁾

O uso de informações moleculares, ainda que espetaculares, implicava sequenciamento genômico, processo esse demorado e de alto custo, que tornava difícil a sua incorporação na prática clínica. Em 2015, a

equipe do estudo denominado TransPORTEC e o grupo de estudo denominado projeto Vancouver conseguiram traduzir as informações moleculares em perfis imunistoquímicos, com resultados muito próximos das informações moleculares e, agora sim, passíveis de serem incorporados na prática clínica.^(45,46)

No que concerne ao tratamento cirúrgico do câncer do endométrio, houve conquistas muito expressivas nas últimas décadas. Até os anos 1960, a histerectomia total, realizada por via laparotômica, era considerada como tratamento suficiente para essa doença. Em 1988, com a adoção pela FIGO do estadiamento cirúrgico e a necessidade de informações sobre o estado dos linfonodos pélvicos e paraórticos, tornou-se necessária a adição da linfadenectomia pélvica e paraórtica à histerectomia, no tratamento e estadiamento cirúrgico do câncer do endométrio.^(47,48) Em 2009, o estadiamento FIGO foi revisto com a incorporação de mudanças mínimas nos estádios I e II, e manutenção da exploração dos linfonodos pélvicos e paraórticos.⁽⁴⁸⁾

Paralelamente, a extensão e a técnica da histerectomia também incorporaram modificações importantes no câncer ginecológico como um todo e também no câncer do endométrio.

Em 1987, Dargent utilizou a laparoscopia como complemento na histerectomia vaginal. Nascia a histerectomia vaginal assistida por laparoscopia. Após isso, outros cirurgiões experimentaram combinações diferentes de cirurgias vaginais e laparoscopia.⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾

A primeira histerectomia total laparoscópica foi realizada na Pensilvânia, em 1988, por Reich,^(52,53) que já antevia a sua indicação como tratamento de escolha para endometriose, leiomiomas, carcinoma do colo do útero e carcinoma do endométrio restrito ao útero.

A história da histerectomia radical no tratamento do câncer uterino é longa e remonta a 1895 com John Clark, porém essa cirurgia se popularizou com os relatos da série de mais de 500 histerectomias, com linfadenectomias parciais realizadas por Ernst Wertheim entre os anos de 1898 e 1911.⁽⁵⁴⁾

Nezhat *et al.*,⁽⁵⁵⁾ em 1992, relataram a primeira histerectomia radical laparoscópica, com linfadenectomia pélvica e paraórtica em um caso de carcinoma de colo do útero em estágio IA2.

A histerectomia radical, com todas as suas virtudes no controle da doença uterina, resultava, porém, em danos na inervação autonômica e consequentes disfunções vesicais, sexuais e colorretais. Pesquisadores japoneses, nos idos dos anos 1960, introduziram o conceito e a técnica de preservação dos nervos autonômicos pélvicos nas histerectomias radicais, o que denominou-se *nerve sparing hysterectomy*, e isso resultou em significativa diminuição das disfunções urinárias sem comprometer a radicalidade oncológica.⁽⁵⁶⁾

O sonho humano de ensinar máquinas a realizarem tarefas humanas é antigo. O vocábulo “robô” é oriundo da palavra tcheca “robota”, que significa trabalho.⁽⁵⁷⁾ Robôs são máquinas inteligentes que trabalham e realizam tarefas humanas.

Robôs guiados por computadores e com diferentes tecnologias de imagens permitiram, a partir dos anos 1990, que cirurgiões executassem procedimentos com destreza e precisão sem precedentes.⁽⁵⁸⁾ Como tudo em tecnologia, esse é um campo de desenvolvimento frenético com aquisições e incorporações de novos dispositivos em novas aplicações constante.

Em ginecologia oncológica, a cirurgia robótica foi recebida com grande entusiasmo, principalmente na cirurgia do câncer do colo do útero e no carcinoma do endométrio. Mulheres com câncer do endométrio são geralmente obesas e com diversas comorbidades, e a dissecação linfonodal torna-se muitas vezes impeditiva pelas técnicas tradicionais. A chegada da cirurgia robótica trouxe muito entusiasmo e esperanças de tornar esses procedimentos menos mórbidos, com curva de aprendizado mais curta, e, portanto, mais factíveis por um maior número de cirurgiões. Os benefícios potenciais da tecnologia robótica incluem a visão óptica tridimensional, instrumentos com grande variedade de movimentos, precisão, ganho em escala e aumento da autonomia do cirurgião.⁽¹⁶⁾ A histerectomia robótica assistida por laparoscopia (RALH) veio finalmente incorporar-se ao arsenal terapêutico cirúrgico do carcinoma do endométrio

A segurança e a factibilidade da RALH foi avaliada em diferentes estudos, demonstrando ser segura e factível e propiciando aumento do desempenho do cirurgião após uma curva de aprendizado menor do que na laparoscopia tradicional.⁽⁵⁹⁻⁶⁵⁾

Outros fatores importantes que carecem de avaliação, em termos de racionalização e otimização de recursos, são os custos da incorporação dessas tecnologias em diferentes cenários.^(13,61,65,66)

Diante de tantas mudanças no conhecimento da epidemiologia, fatores de risco, métodos de diagnóstico, tratamento cirúrgico, radioterapia e tratamento sistêmico do carcinoma do endométrio, bem como diante de todas as novas demandas que essa doença começa a despertar no campo da reprodução humana, oncogenética, imunoterapia, entre outros, os ginecologistas e obstetras, que são os primeiros profissionais médicos que atendem essas pacientes, precisam rever rapidamente seus antigos conceitos. Esse é o câncer ginecológico que vai predominar no futuro próximo e essa doença não pode mais ser tratada como nos tempos de nossas avós, quando uma histerectomia simples era considerada tratamento suficiente.

REFERÊNCIAS

- Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913-21. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
- Paulino E, Nogueira-Rodrigues A, Goss PE, Faroni L, Guitmann G, Strasser-Weippl K, et al. Endometrial cancer in Brazil: preparing for the rising incidence. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(10):577-9. doi: 10.1055/s-0038-1673644
- Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Bray F, Jemal A. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978-2013. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(4):354-61. doi: 10.1093/jnci/djx214
- Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447):67-73. doi: 10.1038/nature12113
- Singh S, Resnick KE. Lynch syndrome and endometrial cancer. *South Med J.* 2017;110(4):265-9. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000633
- Moore K, Brewer MA. Endometrial cancer: is this a new disease? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017;37:435-42. doi: 10.14694/EDBK_175666
- Bhatla N, Denny L. FIGO Cancer Report 2018. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:2-3. doi: 10.1002/ijgo.12608
- 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(9721):1165-72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62002-X
- Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub4
- Shaw E, Farris M, McNeil J, Friedenreich C. Obesity and endometrial cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2016;208:107-36. doi: 10.1007/978-3-319-42542-9_7
- Viola AS, Gouveia D, Andrade L, Aldrighi JM, Viola CF, Bahamondes L. Prevalence of endometrial cancer and hyperplasia in non-symptomatic overweight and obese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(2):207-13. doi: 10.1111/j.1479-828X.2008.00845.x
- Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1895-904. doi: 10.1056/NEJMoa1806395
- Fader AN, Weise RM, Sinno AK, Tanner EJ 3rd, Borah BJ, Moriarty JP, et al. Utilization of minimally invasive surgery in endometrial cancer care: a quality and cost disparity. *Obstet Gynecol.* 2016;127(1):91-100. doi: 10.1097/AOG.0000000000001180
- Bregar AJ, Rauh-Hain JA, Spencer R, Clemmer JT, Schorge JO, Rice LW, et al. Disparities in receipt of care for high-grade endometrial cancer: a National Cancer Data Base analysis. *Gynecol Oncol.* 2017;145(1):114-21. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.024
- Bregar AJ, Melamed A, Diver E, Clemmer JT, Uppal S, Schorge JO, et al. Minimally invasive staging surgery in women with early-stage endometrial cancer: analysis of the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(6):1677-87. doi: 10.1245/s10434-016-5752-8
- Veljovich DS, Paley PJ, Drescher CW, Everett EN, Shah C, Peters WA 3rd. Robotic surgery in gynecologic oncology: program initiation and outcomes after the first year with comparison with laparotomy for endometrial cancer staging. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):679.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.032
- Paley PJ, Veljovich DS, Shah CA, Everett EN, Bondurant AE, Drescher CW, et al. Surgical outcomes in gynecologic oncology in the era of robotics: analysis of first 1000 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):551.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2011.01.059
- Agarwal R, Rajanbabu A, Goel G, Unnikrishnan UG. A comparison of the clinical outcomes in uterine cancer surgery after the introduction of robotic-assisted surgery. *J Obstet Gynaecol India.* 2019;69(3):284-91. doi: 10.1007/s13224-018-1170-0
- Korsholm M, Gyrd-Hansen D, Mogensen O, Möller S, Sopina L, Joergensen SL, et al. Long term resource consequences of a nationwide introduction of robotic surgery for women with early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;154(2):411-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.05.027
- Padmanabhan DS, Anumolu A, Pranav SM, Patel V, George S, Rajanbabu A. Long-term morbidity after endometrial cancer surgery: a comparison of open vs. robotic approach. *Indian J Surg Oncol.* 2019;10(2):292-5. doi: 10.1007/s13193-019-00906-9
- De Palo G. Cervical precancer and cancer, past, present and future. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(3):269-78.
- McAlpine JN, Temkin SM, Mackay HJ. Endometrial cancer: not your grandmother's cancer. *Cancer.* 2016;122(18):2787-98. doi: 10.1002/cncr.30094
- Kelley RM, Baker WH. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. *N Engl J Med.* 1961;264:216-22. doi: 10.1056/NEJM196102022640503
- Rendina GM, Donadio C. [Treatment with progestational agents in the advanced phase of carcinoma of the endometrium. Study of 137 patients treated at the 1st division of obstetrics and gynecology of the San Camillo De Lellis Hospital in Rome]. *Minerva Ginecol.* 1975;27(12):1026-30. (Italian)
- Gordon J, Reagan JW, Finkle WD, Ziel HK. Estrogen and endometrial carcinoma. An independent pathology review supporting original risk estimate. *N Engl J Med.* 1977;297(11):570-1. doi: 10.1056/NEJM197709152971102
- Thigpen JT, Buchsbaum HJ, Mangan C, Blessing JA. Phase II trial of adriamycin in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Treat Rep.* 1979;63(1):21-7.
- Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol.* 1980;56(4):419-27.
- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-7. doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7
- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987;60(8 Suppl):2035-41.
- Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1991;40(1):55-65.
- Creasman WT, Eddy GL. Recent advances in endometrial cancer. *Semin Surg Oncol.* 1990;6(6):339-42. doi: 10.1002/ssu.2980060608
- Barrett RJ, Blessing JA, Homesley HD, Twigg L, Webster KD. Circadian-timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1993;16(6):494-6. doi: 10.1097/0000421-199312000-00007
- Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, Nieberg RK, Montz FJ. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer.* 1997;79(2):320-7. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970115)79:2<320::aid-cncr15>3.0.co;2-2
- Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma.* *Lancet.* 2000;355(9213):1404-11. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02139-5
- Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004;92(1):10-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.11.008

36. Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, Lentz SS, Sorosky J, Armstrong DK, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004;92(1):4-9.
37. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2159-66.
38. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):569-74. doi: 10.1097/01.AOG.0000154885.44002.ae
39. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spiratos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):36-44. doi: 10.1200/JCO.2004.00.7617
40. Oza AM, Elit L, Tsao MS, Kamel-Reid S, Biagi J, Provencher DM, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(24):3278-85. doi: 10.1200/JCO.2010.34.1578
41. Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, Greer B, McMeekin DS, Rose PG, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2259-65. doi: 10.1200/JCO.2010.32.6397
42. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, Winterhoff B, Puistola U, Azim SA, et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(15):1142-50. doi: 10.1093/jnci/djt144
43. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature.* 2009;458(7239):719-24. doi: 10.1038/nature07943
44. Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(1A):A68-77. doi: 10.5114/wo.2014.47136
45. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, MacKay HJ, Church DN, Nijman HW, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol.* 2015;28(6):836-44. doi: 10.1038/modpathol.2015.43
46. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer.* 2015;113(2):299-310. doi: 10.1038/bjc.2015.190
47. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(8):889-92. doi: 10.1111/j.1471-0528.1989.tb03341.x
48. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.02.012
49. Kucukmetin A, Biliatis I, Naik R, Bryant A. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy for the treatment of early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD006651. doi: 10.1002/14651858.CD006651.pub3
50. Koehler C, Gottschalk E, Chiantera V, Marnitz S, Hasenbein K, Schneider A. From laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy to vaginal assisted laparoscopic radical hysterectomy. *BJOG.* 2012;119(2):254-62. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03202.x
51. Querleu D. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 1993;51(2):248-54. doi: 10.1006/gyno.1993.1281
52. Reich H. Laparoscopic hysterectomy. *Surg Laparosc Endosc.* 1992;2(1):85-8.
53. Reich H. Total laparoscopic hysterectomy: indications, techniques and outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(4):337-44. doi: 10.1097/GCO.0b013e328216f99a
54. Arispe C, Pomares AI, Santiago JD, Zapardiel I. Evolution of radical hysterectomy for cervical cancer along the last two decades: single institution experience. *Chin J Cancer Res.* 2016;28(2):215-20. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.02.09
55. Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR, Benigno BB, Welander CE. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(3):864-5. doi: 10.1016/0002-9378(92)91351-a
56. Maas CP, Trimpos JB, DeRuiter MC, van de Velde CJ, Kenter GG. Nerve sparing radical hysterectomy: latest developments and historical perspective. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;48(3):271-9.
57. Kalan S, Chauhan S, Coelho RF, Orvieto MA, Camacho IR, Palmer KJ, et al. History of robotic surgery. *J Robot Surg.* 2010;4(3):141-7. doi: 10.1007/s11701-010-0202-2
58. Bargar WL, Carbone EJ. Robotic systems in surgery. *Surg Technol Int.* 1993;2:419-23.
59. Backes FJ, Brudie LA, Farrell MR, Ahmad S, Finkler NJ, Bigsby GE, et al. Short- and long-term morbidity and outcomes after robotic surgery for comprehensive endometrial cancer staging. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):546-51. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.02.023
60. Holloway RW, Ahmad S, DeNardis SA, Peterson LB, Sultana N, Bigsby GE, et al. Robotic-assisted laparoscopic hysterectomy and lymphadenectomy for endometrial cancer: analysis of surgical performance. *Gynecol Oncol.* 2009;115(3):447-52. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.08.017
61. Reza M, Maeso S, Blasco JA, Andradas E. Meta-analysis of observational studies on the safety and effectiveness of robotic gynaecological surgery. *Br J Surg.* 2010;97(12):1772-83. doi: 10.1002/bjs.7269
62. Stephan JM, Goodheart MJ, McDonald M, Hansen J, Reyes HD, Button A, et al. Robotic surgery in supermorbidly obese patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(1):49.e1-e8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.052
63. Doo DW, Guntupalli SR, Corr BR, Sheeder J, Davidson SA, Behbakht K, et al. Comparative surgical outcomes for endometrial cancer patients 65 years old or older staged with robotics or laparotomy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(11):3687-94. doi: 10.1245/s10434-015-4428-0
64. Park DA, Lee DH, Kim SW, Lee SH. Comparative safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy versus conventional laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(9):1303-14. doi: 10.1016/j.ejso.2016.06.400
65. Silva e Silva A, de Carvalho JPM, Anton C, Fernandes RP, Baracat EC, Carvalho JP. Introduction of robotic surgery for endometrial cancer into a Brazilian cancer service: a randomized trial evaluating perioperative clinical outcomes and costs. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73 Suppl 1:e522s. doi: 10.6061/clinics/2017/e522s
66. Kristensen SE, Mosgaard BJ, Rosendahl M, Dalsgaard T, Bjørn SF, Frøding LP, et al. Robot-assisted surgery in gynecological oncology: current status and controversies on patient benefits, cost and surgeon conditions – a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(3):274-85. doi: 10.1111/aogs.13084