

Karcinom endometrija - sistemsko zdravljenje: mesto imunoterapije in hormonskega zdravljenja

Breda Škrbinc

Povzetek

V sistemskem zdravljenju karcinoma endometrija smo v zadnjih letih priča popolnemu preporodu paradigme zdravljenja. Molekularno-genetske analize so na podlagi izsledkov TCGA projekta in drugih analiz privedle do molekularne opredelitve karcinoma endometrija, ki je kot prognostičen dejavnik vključena v aktualno FIGO klasifikacijo karcinoma endometrija iz l. 2023 in kot prediktiven dejavnik v ESGO/ESTRO/ESP smernice zdravljenja karcinoma endometrija iz l. 2025. Poglavitno vlogo v sodobnem zdravljenju visoko maligne razsejane in recidivne bolezni igra poleg klasične KT paklitaksel/karboplatin (P/K) imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT). V skupini bolnic z MMRd boleznijo v prvi liniji sistema zdravljenja ZINT učinkovito uporabljamo v kombinaciji s klasično KT P/K, v skupini bolnic z MMRp boleznijo, kjer je dobrobit zdravljenja s kombinacijo P/K+ZINT pomembno manjša kot pri MMRd skupini pa nekatere raziskave kažejo na ključno izboljšanje dobrobiti sistema zdravljenja, če kombinaciji P/K+ZINT v vzdrževalnem zdravljenju priključimo tudi PARPi. V 2. liniji sistema zdravljenja je v skupini bolnic z molekularnim profilom MMRd/MSI-H, ki so predhodno že bile zdravljene s KT, ne pa še tudi z ZINT, indicirano zdravljenje z ZINT pembrolizumabom ali dostarlimabom v monoterapiji. Pri bolnicah z MMRp/MSI-S boleznijo, ki je načeloma neodzivna na ZINT v monoterapiji, pa je v 2. liniji priporočeno zdravljenje s kombinacijo pembrolizumaba in zaviralca tirozinkinaz (TKI) lenvatiniba.

Pri bolnicah z razsejanim in recidivnim nizkomalignim endometrioidnim karcinomom endometrija s pozitivnimi ER/PR ter z manjšim bremenom bolezni, ki tudi ne povzroča klinične simptomatike, ostaja stalnica sistema zdravljenja hormonsko zdravljenje (HZ) s progestini, antiestrogeni in zaviralci aromataz. Velika večina teh bolnic ima endometrioidni karcinom endometrija, ki ga uvrščamo v molekularno skupino NSMP.

Ključne besede: karcinom endometrija, molekularna opredelitev karcinoma endometrija, MMRd/MMS-H, MMRp/MMS, HR, kombinirana kemo-imunoterapija, zaviralci imunskih nadzornih točk, hormonsko zdravljenje, ESGO/ESTRO/ESP smernice za zdravljenje bolnic s karcinomom endometrija

Uvod

Karcinom telesa maternice v razvitem svetu sodi med najpogostejše vrste raka žensk, incidenca te vrste raka je v konstantnem porastu, kar pogojujeta predvsem podaljševanje življenjske dobe in sodoben življenjski slog. V velikem deležu gre sicer za dobro ozdravljivo bolezen, ki jo lahko odkrijemo v zgodnjih fazah in učinkovito obvladamo z zgolj kirurškim zdravljenjem. Pri približno četrtini bolnic, pa je rak telesa maternice odkrit v razširjeni, napredovali fazi bolezni, kar kljub sodobnim metodam intenziviranega multidisciplinarnega zdravljenja še vedno predstavlja slabo prognozo in pogosto vodi v smrt teh bolnic. Glede na to, potekajo na področju raka endometrija številne pred-klinične in klinične raziskave. Na podlagi izsledkov teh raziskav je karcinom endometrija danes prepoznan kot precej raznolika bolezen, ki vključuje heterogen spekter vrst raka, ki se precej bolj kot po histološki sliki razlikujejo po genetsko-molekularnih in bioloških značilnostih, te pa nakazujejo prognozo bolezni, vse bolj pa tudi usmerjajo postopke sodobnega zdravljenja.

Vloga molekularne klasifikacije karcinoma endometrija kot napovednega dejavnika poteka bolezni in napovednega dejavnika odziva na zdravljenje

Ključne spremembe v sistemsko zdravljenje raka endometrija je prinesla molekularno-genetska klasifikacija, ki rak endometrija prognostično klasificira v štiri molekularne skupine.

1. V skupini bolnic, ki jo označuje mutacija v POLE genu, je razširjena (st III in IV) ali recidivantna bolezen zelo redka. Praviloma bolezen pri teh bolnicah odkrijemo v lokalno omejenih stadijih. Analize kažejo, da za ozdravitev lokalno omejene bolezni zadošča kirurško zdravljenje brez dopolnilnega zdravljenja z RT in/ali s KT. Prognoza teh bolnic je odlična, po podatkih molekularnih analiz bolnic vključenih v raziskave PORTEC imajo POLEm bolnice 100% 5-letno preživetje. V to podskupino sodi dobrih 10% bolnic.
2. V skupino bolnic z MMRd/MSI-H karcinomom endometrija sodi približno 30% bolnic. Gre za bolnice s srednje dobro prognozo, njihova bistvena značilnost pa je zelo dobra odzivnost na zdravljenje z ZINT
3. Skupina z mutiranim genom P53 oz. z aberantnim izražanjem njegovega proteina (p53), kamor se uvršča približno 15 % bolnic, ima najslabšo prognozo. Bolezen pogosto diagnosticiramo v razširjenih, napredovalih fazah, kljub sprva učinkovitemu zdravljenju se bolezen praviloma hitro ponovi in hitro napreduje.
4. Skupina bolnic z nespecifičnim molekularnim profilom (NSMP), je najštevilčnejša, zajema približno 45% bolnic s karcinomom endometrija. Gre za molekularno neopredeljeno in zelo heterogeno skupino, pri kateri je prognoza slabša kot pri skupinah POLEm in MMRd/MSI-H, vendar boljša kot pri bolnicah z aberantnim izražanjem p53. Pri tem molekularnem podtipu potekajo raziskave za jasnejšo molekularno opredelitev, med doslej priznanimi je razdelitev v podskupino s pozitivnimi hormonskimi receptorji ((ER+)-/-(PR+)) in v podskupino z negativnimi hormonskimi receptorji.

Imunoterapija v zdravljenju raka endometrija

Druga in linija sistemskega zdravljenja ob progresu bolezni po predhodnem zdravljenju s KT

Glede na visok delež MMRd/MSI-H tumorjev pri karcinomu endometrija (do 30%), kar govori v prid visoke imunogenosti, ne presenečajo rezultati že zgodnjih raziskav ZINT, ki so pri MMRd/MSI-H podskupini bolnic z napredovalim rakom endometrija po predhodnem zdravljenju s KT, pokazali visok delež odzivov na zdravljenje (ORR) in tudi dolgotrajne odzive na zdravljenje z ZINT (DOR). Raziskavi KeyNote 158 in Garnet sta pri teh bolnicah preizkušali učinkovitost in varnost zaviralcev PD-1 pembrolizumaba in dostarlimaba. V raziskavi KeyNote 158 so analize pokazale ORR 50%, v raziskavi Garnet pa ORR 45%. V obeh raziskavah je bil delež popolnih remisij (CR) 16%, srednji čas trajanja remisije (DOR) ni bil dosežen v nobeni raziskavi, v raziskavi KN 158 je znašal preko 4 leta in v raziskavi Garnet preko 3 leta. Zdravljenje so bolnice dobro prenašale, v obeh raziskavah je prišlo do neželenih učinkov Gr 3/4 le pri 7 % bolnic. Na podlagi teh izsledkov so regulatorni organi (FDA, EMA) pri bilnicah z MMRd/MSI-H karcinomom endometrija že v začetku tega desetletja odobrili uporabo pembrolizumaba in dostarlimaba za drugolinjsko zdravljenje MMRd/MSI-H bolnic ob napredovanju bolezni po predhodnem zdravljenju s KT.

V raziskavo Garnet so bile vključene tudi bolnice z MMRp/MSI-L karcinomom endometrija, odziv na dostarlimab pri teh bolnicah je bil 15%, kar je enako odzivu na takratno standardno zdravljenje s posameznimi citostatiki v monoterapiji (paklitaksel, docetaksel, cisplatin, ...). Glede na slab odziv MMRp/MSI-L karcinoma endometrija na ZINT v monoterapiji, so sledile raziskave kombinacije ZINT in tarčnih zdravil in dvojne kombinacije ZINT. Obsežna randomizirana klinična raziskava III. faze KeyNote

775 je v 2. liniji zdravljenja bolnic s karcinomom endometrija proučevala učinkovitost in varnost kombinacije pembrolizumaba in TKI lenvatiniba v primerjavi z monoterapijo s KT docetaksel ali paklitaksel. V raziskavo je bilo vključenih 827 bolnic ne glede na molekularni profil tumorja, je pa bilo dejansko v raziskavo vključenih le dobrih 15% MMRd bolnic. Raziskava je pokazala značilno boljše PFS (angl. *progression free survival*) bolnic, ki so prejemale kombinacijo pembrolizumab/lenvatinib, kar se je izkazalo tako za celotno populacijo bolnic (HR 0.56), kot za MMRp (HR 0.60) podskupino bolnic. Kombinacija pembrolizumab/lenvatinib je bila na podlagi raziskave KN 775 s strani regulatornih organov odobrena za drugolinjsko zdravljenje bolnic ob napredovanju karcinoma endometrija po predhodnem zdravljenju s KT, ne glede na MMR status.

Vse tri indikacije ostajajo v veljavi tudi v najnovejših ESGO/ESTRO/ESP smernicah za zdravljenja bolnic z rakom endometrija iz l. 2025.

Prva linija sistemskega zdravljenja napredovalega karcinoma endometrija

Kombinacija KT z imunoterapijo ima biološko podlago v razmisleku, da KT povzroči odmiranje tumorskih celic, kar omogoči sproščanje tumorskih antigenov, ki senzibilizirajo pacientov imunski sistem za protirakavo delovanje in hkrati zmanjša tumorsko breme, s tem pa načeloma zmanjša tudi breme celic, ki povzročajo tumorsko zavoro imunskega sistema v protirakavem delovanju. V končni fazi kombinacija KT in imunoterapije privede do večplastnega učinkovitega obvladovanja bolezni.

V prvi liniji sistemskega zdravljenja napredovalega karcinoma endometrija smo v zadnjih nekaj letih priča pomembnemu napredku zdravljenja, predvsem v skupini bolnic z MMRd/MSI-H karcinomom, kažejo pa se tudi možnosti boljšega obvladovanja bolezni pri bolnicah z MMRp/MSI-S boleznijo. V obeh skupinah bolnic z rakom endometrija je potekalo/poteka več kliničnih raziskav III. faze z ZINT v kombinaciji s standardno KT paklitaksel/karboplatin (P/K). V vseh raziskavah je po zaključeni KT predvideno tudi vzdrževalno zdravljenje z ZINT, nekatere raziskave proučujejo tudi vzdrževalno zdravljenje kombinacije ZINT in PARPi.

Na voljo je že nekaj rezultatov ključnih kliničnih raziskav prve linije sistemskega zdravljenja napredovalega ali razsejanega karcinoma endometrija :

- Raziskava RUBY je proučevala učinkovitost in varnost kombinacije P/K+dostarlimab. V primerjalni roki so bolnice ob P/K namesto dostarlimaba prejemale placebo. Raziskava je vključevala 494 bolnic, primarni cilj raziskave je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), 2-letno PFS v roki z dostarlimabom pri vseh bolnicah, ne glede na MMR/MSI status je znašalo 36.1%, v roki s placebom pa 18.1% (HR 0,64). 2-letno preživetje (OS) bolnic z MMRd/MSI-H boleznijo je bilo 61.4%, če so prejemale dostarlimab, v roki s placebom pa 15.7%. 2-letno OS celotne populacije bolnic je v roki z dostarlimabom znašalo 71.3%, v roki s placebom pa 56.0% (HR 0.64).
- Tudi raziskava NRG-GY018 je bila s placebom kontrolirana raziskava, proučevala je učinkovitost in varnost kombinacije P/K+pembrolizumab. V raziskavo je bilo vključenih 816 bolnic. Primarni cilj raziskave je bil PFS v MMRd podskupini in v MMRp podskupini. Prva analiza je bila izvedena po 10-ih mesecih opazovanja, v MMRd roki je pri bolnicah zdravljenih s pembrolizumabom pokazala 70-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni (HR 0.30), v MMRp roki pa 46-odstotno zmanjšanje za napredovanje bolezni (HR 0.54) Zadnja analiza v septembru 2024 je pokazala zmanjšanje dobrobiti pembrolizumaba v MMRp podskupini, ugotovljeno je bilo 26-odstotno zmanjšano tveganje za progres bolezni (HR 0.74), vendar prevedeno v podaljšanje PFS to predstavlja le 0.8 meseca (11.4 mes. vs 10.6 mes.)

- Raziskava AtTEnd je bila prav tako s placebom kontrolirana raziskava, ki je proučevala učinkovitost kombinacije P/K+atezolizumab, vključenih je bilo 551 bolnic. Primarna končna cilja raziskave sta bila PFS v MMRd in pa v celotni populaciji ter OS v celotni populaciji vključenih bolnic. Analize so po 28-ih mesecih opazovanja v celotni populaciji pokazale izboljšanje PFS v roki z atezolizumabom (HR 0,74), ter v MMRd roki (HR 0.36).
- Raziskava DUO-E, precej kompleksna, prav tako s placebom kontrolirana raziskava, je proučevala učinkovitost kombinacije P/K+durvalumab z dodatkom olapariba v vzdrževalnem zdravljenju. Vključenih je bilo 718 bolnic, raziskava je imela 3 roke: kontrolno roko P/K z dvojnimi placebom (za durvalumab in za olaparib), P/K+durvalumab s placebom za olaparib in celotno kombinacijo P/K+durvalumab+olaparib. Primarni končni cilj raziskave je bil PFS. Raziskava je bila statistično zasnovana tako, da sta bili izvedeni primerjavi učinkovitosti obeh eksperimentalnih rok s kontrolno roko (P/K), ne pa tudi med seboj. Analize so pokazale podaljšanje PFS tako v roki P/K+durvalumab (10.2 mes. vs. 9.6 mes., HR 0.71) kot v roki P/K+durvalumab+olaparib (15.1 mes. vs. 9.6 mes., HR 0.55). Analiza PFS prespecificirane podskupine MMRd ni pokazala dodatnega izboljšanja PFS bolnic, ki so prejemale zdravljenje s kombinacijo P/K+durvalumab+olaparib (HR 0.41) napram kombinaciji P/K+durvalumab (HR 0.42). V MMRp podskupini bolnic pa je bila dosežena razlika PFS med bolnicami, ki so prejemale P/K+durvalumab+olaparib (HR 0.54) in bolnicami, ki so prejemale P/K+durvalumab (HR 0.77).
- Raziskava RUBY 2 je bila s placebom kontrolirana raziskava, ki je proučevala učinkovitost kombinacije P/K+dostarlimab+niraparib proti P/K + dvojni placebo (placebo za dostarlimab in placebo za niraparib). Vključenih je bilo 291 bolnic. Primarni končni cilj je bil PFS v MMRp/MSS populaciji in v celokupni populaciji vseh v raziskavo vključenih bolnic. PFS celokupne populacije bolnic je bil v roki s kombinacijo P/K+dostarlimab+niraparib v primerjavi s kontrolno roko P/K izboljšan (HR 0.60), prav tako je bil v primerjavi s kontrolno roko PFS izboljšan v MMRp/MSS podskupini, ki je prejela P/K+dostarlimab+niraparib (HR 0.63).

Navedene raziskave so imele precej različne zasnove, vključevale so različne populacije bolnic (vključitveni, izključitveni kriteriji, različni deleži posameznih histoloških tipov, različni deleži posameznih molekularnih podenot tako v okviru MMRd kot non-MMRd tumorjev, razlike v predhodnem zdravljenju lokalizirane bolezni s kirurgijo, RT, KT ...), imele so različne končne cilje, različne opazovalne dobe, analize so potekale v različnih časovnih intervalih in bile prikazane z različnimi objektivnimi kazalniki, itd. Glede na navedeno, neposredne primerjave njihovih rezultatov niso upravičene, niti niso možne. Kljub temu pa je neizpodbitno dejstvo, da so vse raziskave potrdile dobrobit kombinacije P/K+ZINT pri MMRd bolnicah, bistveno manjša in redko klinično pomembna pa je bila dobrobit kombinacije P/K+ZINT pri MMRp bolnicah. Pri MMRp bolnicah se kaže dobrobit intenziviranega zdravljenja z dodatkom PARPi v vzdrževalni fazi zdravljenja. V skupini MMRp, ki je sicer najštevilčnejša, predvsem pa gre za heterogeno, ne še ustrezno molekularno opredeljeno populacijo bolnic, potekajo nadaljnje intenzivne raziskave za učinkovitejšo molekularno opredelitev.

Mesto hormonskega zdravljenja v sodobnem sistemskega zdravljenju raku endometrija

Hormonsko zdravljenje (HZ), ki ga že desetletja uporabljamo v zdravljenju karcinoma endometrija, v onkologiji na sploh predstavlja prvo uporabo tarčnega zdravljenja. Učinkovitost HZ je pri raku endometrija povezana z izraženostjo hormonskih receptorjev (ER,PR), ki so napovedni dejavnik poteka bolezni, predvsem pa tudi napovedni dejavnik odziva bolezni na zdravljenje. ER/PR so sicer izraženi pri vseh histoloških tipih in pri vseh stopnjah malignosti (gradusih) raka endometrija, najvišja pa je njihova izraženost pri endometrioidnem karcinomu nizkega gradusa (Gr 1 in 2), kjer je, glede na izsledke številnih kliničnih raziskav, HZ tudi najbolj učinkovito sistemsko zdravljenje. Odziv na HZ je pri bolnicah z razsejano ali z recidivno boleznijo 11%-56%, PFS pa znaša do 14 mesecev. Odziv na HZ je višji pri bolnicah s pozitivnimi ER in PR (37%-40%). Glede na to so vse strokovne smernice zdravljenja endometrioidnega karcinoma že do sedaj HZ priporočale kot zdravljenje izbora recidivnega in razsejanega nizko-malignega karcinoma endometrija z manjšim bremenom bolezni.

Aktualne molekularne analize karcinoma endometrija so pokazale, da je izraženost ER/PR najintenzivnejša v molekularni podskupini NSMP, kjer so dokazali tudi preko 85% ER pozitivnih primerov. Tako sodobna molekularna klasifikacija raka endometrija v okviru NSMP skupine opredeljuje še podskupini s HR pozitivno in podskupino s HR negativno boleznijo. Takšno molekularno opredelitev upoštevajo tudi zadnje ESGO/ESTRO/ESP smernice zdravljenja karcinoma endometrija. Tudi po priporočilu teh smernic je pri asimptomatskih bolnicah z manjšim obsegom nizko-maligne recidivne in/ali razsejane bolezni z molekularnim podtipom NSMP ter s pozitivnimi HR, HZ zdravljenje izbora.

Zaključek

Sistemsko zdravljenje karcinoma endometrija postaja v zadnjih letih na račun podrobnejše klinično-patološke klasifikacije bolezni ter na račun vključevanja novih skupin zdravil v sistemsko zdravljenje vse bolj učinkovito in individualno naravnano pa tudi kompleksno in dolgotrajno. Obstoječa pato-morfološka in molekularna opredelitev karcinoma endometrija na 4 (oz. sedaj že na 5) molekularnih pod-tipov ima poleg prognostičnega pomena tudi vlogo napovednega dejavnika odziva na zdravljenje, ki nas usmerja k izbiri čim bolj optimalnega zdravljenja. V bližnji prihodnosti pa dosedanja spoznanja predvsem odpirajo vrata novim raziskavam in nadaljnjim možnostim podrobnejše individualne opredelitve bolezni pa tudi novim metodam sistemskega zdravljenja, s katerimi se nadejamo nadaljnjega hitrega napredka učinkovitosti zdravljenja v vseh fazah bolezni ob hkratnem zagotavljanju čim bolj ugodnega profila neželenih učinkov sistemskega zdravljenja bolnic z rakom endometrija.

Literatura

1. León-Castillo A. Update in the molecular classification of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Mar 6;33(3):333-342. doi: 10.1136/ijgc-2022-003772. PMID: 36878561.
2. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol*. 2018 May 1;29(5):1180-1188. doi: 10.1093/annonc/mdy058. PMID: 29432521.
3. Murakami K, Takamura S, Kakimi K, Matsumura N. Tumor immunology and immunotherapy for endometrial cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2025 Jan-Feb;34(1-2):37-48. doi: 10.1080/13543784.2025.2463091. Epub 2025 Feb 11. PMID: 39912523.
4. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD et al; Study 309–KEYNOTE-775 Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):437-448. doi: 10.1056/NEJMoa2108330. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35045221; PMCID: PMC11651366.
5. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Monk BJ, Mackay H, Santin AD et al; Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 1;41(16):2904-2910. doi: 10.1200/JCO.22.02152. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37058687; PMCID: PMC10414727.
6. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R et al; Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 8;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972026.
7. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG et al; Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 8;388(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972022; PMCID: PMC10351614.
8. Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee JY, Thomes Pepin J et al; DUO-E Investigators. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Jan 20;42(3):283-299. doi: 10.1200/JCO.23.02132. Epub 2023 Oct 21. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2024 Sep 20;42(27):3262. doi: 10.1200/JCO-24-01660. PMID: 37864337; PMCID: PMC10824389.
9. Mirza MR, Ghamande S, Hanker L, Stevens S. et al; Dostarlimab plus chemotherapy followed by dostarlimab plus niraparib maintenance therapy among patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial. *Gynecologic Oncology*, 2024; V 190, S6
10. Villacampa G, Eminowicz G, Navarro V, Carità L, García-Illescas D, Oaknin A, Pérez-Fidalgo JA. Immunotherapy and PARP inhibitors as first-line treatment in endometrial cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2025 May 2;220:115329. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115329. Epub 2025 Feb 26. PMID: 40031426.
11. Vermij L, Jobsen JJ, León-Castillo A, Brinkhuis M et al; Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *Br J Cancer*. 2023 Mar;128(7):1360-1368. doi: 10.1038/s41416-023-02141-0. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36690721; PMCID: PMC10050005.
12. Kailasam A, Langstraat C. Contemporary Use of Hormonal Therapy in Endometrial Cancer: a Literature Review. *Curr Treat Options Oncol*. 2022 Dec;23(12):1818-1828. doi: 10.1007/s11864-022-01031-6. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36417148.
13. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, Colombo N, Creutzberg CL, Ledermann J, Mirza MR, Vergote I, Abu-Rustum NR, Bosse T, Chargari C et al; ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol*. 2025 Aug;26(8):e423-e435. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00167-6. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2025 Oct;26(10):e522. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00560-1. PMID: 40744042.