



Artículo de Investigación

Compromiso ganglionar para-aórtico en estadios tempranos de cáncer de endometrio de acuerdo con el algoritmo de Kumar y col.

Luis Orlando Puentes MD^a
Claudia Alexy Rojas MD^a
Edmundo Mora MD^b
Jairo Mendoza MD^c

^aGinecología Oncológica. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^bGinecología Oncológica. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José Bogotá DC, Colombia.

^cGinecología Oncológica, Hospital de San José, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: La linfadenectomía para-aórtica en pacientes con estadios tempranos de cáncer de endometrio continúa siendo controversial, debido a que algunos estudios sugieren mayor morbilidad y costo sin claro beneficio en la sobrevida global. **Objetivo:** determinar el compromiso ganglionar para-aórtico en pacientes con cáncer de endometrio en estadios tempranos de acuerdo con el algoritmo de Kumar y col. **Método:** estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos que incluyó pacientes llevadas a cirugía clasificatoria por vía abierta o laparoscópica (histerectomía total, salpingo-ooforectomía bilateral más linfadenectomía pélvica y para-aórtica) con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio tipo endometriode, aplicación del algoritmo y evaluación de las diferencias que resultaran. **Resultados:** se incluyeron 15 pacientes, de las 9 clasificadas por el algoritmo de Kumar y col. como de alto riesgo en 2 (28.5%) hubo compromiso ganglionar para-aórtico (GPA) y en ninguna en el grupo de bajo riesgo. Cuatro (26,6%) pacientes presentaron complicaciones derivadas del procedimiento, 75% fueron tempranas, una ingresó a la unidad de cuidado intensivo (UCI) y no hubo muertes asociadas con los procedimientos quirúrgicos. **Conclusión:** las pacientes de bajo riesgo según el algoritmo de Kumar y col. fueron negativas para compromiso GPA, sin embargo, no ocurrió lo mismo para las de alto riesgo, por lo cual no podemos recomendar el uso rutinario de la realización de la linfadenectomía para-aórtica. Tendrán que realizarse estudios prospectivos para validar este algoritmo con el número de pacientes con el que fue planteado.

Palabras clave: adenocarcinoma de endometrio, linfadenectomía pélvica y para aórtica.

© 2018 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: noviembre 28 de 2017
Fecha aceptado: enero 11 de 2018

Autor para correspondencia.
Dr. Luis Orlando Puentes
orlando-puentes@hotmail.com

DOI
<https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v27.n2.2018.176>

ABSTRACT

Introduction: Controversy persists on the benefit of para-aortic lymphadenectomy in patients with early-stage endometrial cancer, for some trials suggest increased morbidity and costs showing no clear benefit for overall survival. **Objective:** to determine para-aortic lymph node metastases (LNM) in patients with early-stage endometrial cancer according to the Kumar et al. risk classification algorithm. **Method:** a case series descriptive retrospective study was conducted in patients who underwent open or laparoscopic staging surgical procedures (total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic and para-aortic lymphadenectomy), diagnosed with endometrioid endometrial adenocarcinoma, classified by the risk algorithm and analysis of their outcomes. **Results:** a total of 15 patients were included, of the 9 patients classified as high risk by the Kumar et al algorithm, 2 (28.5%) had para-aortic LNM, and no patients in the low risk group had LNM. Four (26.6%) patients had postoperative complications, 75% were early complications, one patient was admitted to the intensive care unit (ICU) and there were no deaths related to the surgical procedures. **Conclusion:** low risk patients classified by the Kumar et al algorithm had no para-aortic LNM however high risk patients had different results. We cannot therefore recommend routine para-aortic lymphadenectomy. Further prospective clinical trials must be conducted for validation of this algorithm with the same number of patients with which it was proposed.

Key words: endometrial adenocarcinoma, pelvic and para-aortic lymphadenectomy.

© 2018 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más común de los países desarrollados, tiene una incidencia de 7%, con una mortalidad de 4%, la edad promedio de presentación es 62 años y de muerte a los 71 años.¹ Las guías han establecido la cirugía como el mejor método de estadificación, ya que se ha encontrado compromiso ganglionar para-aórtico (GPA) en 3.4 a 12% de las pacientes y de éstas, 70 a 88% tienen compromiso de ganglios supramesentéricos, por lo cual la linfadenectomía para-aórtica (LPA) tiene como límite superior la vena renal.^{2,3}

En el momento, según las guías NCCN versión 1.2018⁴, el estándar de manejo para el cáncer de endometrio en todos los estadios es la realización de histerectomía total con salpingo-ooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y para-aórtica. Estudios retrospectivos han encontrado compromiso ganglionar pélvico y para-aórtico en los reportes finales de patología de pacientes en las que el preoperatorio se consideraron estadios I y II.⁵⁻⁷ Algunos autores han encontrado un impacto favorable en la sobrevida a 5 años en estadios III que son llevadas a linfadenectomía para-aórtica (79-85% vs 62%).⁸ En el estudio SEPAL⁹ aumentó la sobrevida global de aquellas pacientes catalogadas como de riesgo intermedio (estadio IA, grado 3, histología no endometriode; estadio IB, grados 1 y 2; estadio IB, grado 3 o cualquier grado con histología diferente a endometriode; estadio IC o estadio II independiente del grado o la presencia de invasión linfovascular) y alto (estadios III y IV, independiente del grado o la presencia de invasión linfovascular), el cual ha sido citado por otros autores que determinaron en sus estudios la presencia de estos factores pronósticos.^{1,2,10-13} En aquellas pacientes con compromiso

ganglionar pélvico el compromiso para-aórtico es de 50 al 72%.²

A través de los años se han identificado factores pronósticos en el cáncer de endometrio, aunque no han sido catalogados como variables independientes en todos los estudios; algunos de estos son edad avanzada^{14,15}, grado y tipo histológico adverso¹⁶, invasión miometrial profunda^{16,17}, compromiso cervical, invasión linfovascular¹³, tamaño tumoral >2 cm^{18,19} y compromiso anexial²⁰ o ganglionar²¹, siendo este último el más importante ya que representa un estadio más avanzado de la enfermedad y la supervivencia global a cinco años en estadios III es de 60%.²²

La controversia de realizar LPA sigue planteada en las pacientes de bajo riesgo (invasión miometrial <50%, ausencia de invasión linfovascular (ILV), histología endometriode de grados 1 y 2 y tamaño tumoral menor a 2cm)^{3,5,6,13,14}, donde aumenta la morbilidad y los costos por el procedimiento sin beneficio en la sobrevida global.²³ Kumar y col.²⁴ evaluaron 946 pacientes con cáncer de endometrio tipo endometriode, realizaron análisis univariado y multivariado e identificaron que invasión miometrial (IM) <50%, ausencia de invasión linfovascular y ganglios pélvicos negativos, constituyen factores de riesgo independientes de compromiso ganglionar para-aórtico y desarrollaron un algoritmo de manejo (figura 1) que emplea 100 pacientes hipotéticas, encontrando 21 casos con IM ausente, 63 con IM <50% y 16 con IM >50%; en el grupo de IM <50%, 16 pacientes tendrán tamaño tumoral <2cm y serán grado 1 y 2 y junto con las pacientes con ausencia de invasión miometrial, (total 37 casos) podrán estar exentas de

linfadenectomía pélvica (LP) y LPA, ya que solo 0,3% de ellas tendrá compromiso ganglionar. Por otra parte, 47 pacientes tendrán tamaño tumoral >2cm o serán grado 3 y de éstas solo 5% tendrá compromiso ganglionar pélvico y serán éstas las candidatas a LPA, ya que 35% tienen compromiso GPA. En las 45 restantes se determina la ILV que estará presente en 4 y se debe considerar la LPA ya que el 2.6% tienen GPA positivos aislados; las 16 pacientes restantes tendrán IM >50% y se prescribe la LP y LPA ya que 25% tendrán ganglios pélvicos positivos con 21% de GPA positivos y el 5% de GPA aisladamente positivos. Al estar ausentes las tres características el compromiso ganglionar para-aórtico es de 0,6% en contraste con 74,6% cuando están las tres presentes, en éstas pacientes la linfadenectomía para-aórtica puede evitarse hasta en el 77% de los casos. Sin embargo, no existen estudios que validen la aplicación de algoritmos de manejo donde se omita la linfadenectomía en estas pacientes.

La linfadenectomía trae consigo la posibilidad de presentar complicaciones intraoperatorias (lesiones vasculares, nerviosas o bien a órganos intra-abdominales) y posoperatorias.^{5,8,11,25} Konno y col. encontraron una incidencia de 23,2% de linfedema, linfocele 9,2%, trombosis 4,9%, íleo 1,4%, lesión de órgano vecino 2,8%, necesidad de reintervención en 4,9%, pero no encontraron diferencias significativas cuando las compararon con la linfadenectomía pélvica sola.⁸

El objetivo de este estudio fue comparar la aplicación de un score de riesgo intra-operatorio (algoritmo de Kumar y col) y los reportes finales de patología en las pacientes con cáncer de endometrio llevadas a estadificación quirúrgica completa, con el fin de identificar compromiso ganglionar para-aórtico en las pacientes inicialmente catalogadas de bajo riesgo, con el fin de identificar las que no se benefician con éste procedimiento y en un futuro disminuir la morbilidad en casos de cáncer de endometrio en estadios tempranos.

MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos. Se consideraron las pacientes llevadas a cirugía clasificatoria (histerectomía total, salpingo-oforectomía bilateral más linfadenectomía pélvica y para-aórtica con límite superior en la vena renal izquierda) con diagnóstico de cáncer de endometrio, en el periodo comprendido entre 2013 y 2016 en el Hospital de San José de Bogotá. Fueron criterios de exclusión la histología diferente a la endometriode, tumor sincrónico y enfermedad extrauterina (estadios III y IV). Se hizo una revisión de la historia clínica y se tomaron las variables sociodemográficas y clínicas. Posteriormente, se revisaron las variables mencionadas en el algoritmo de Kumar y col. (**figura 1**) con el fin de determinar la necesidad de la linfadenectomía

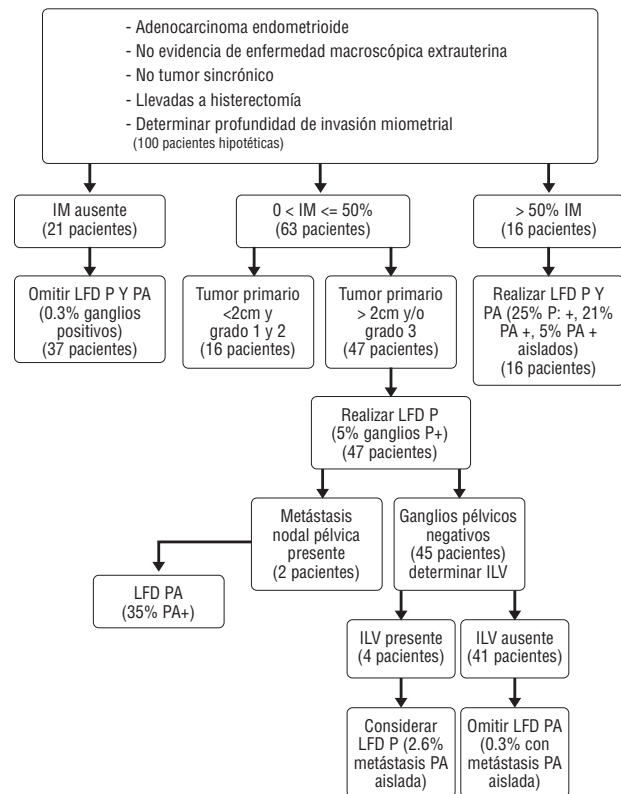


Figura 1. Algoritmo Kumar y Cols. (24), traducción hecha por los autores. Conversiones: LFD: linfadenectomía, P: pélvica, PA: para-aórtica, ILV invasión linfocelular.

para-aórtica. Por último, se revisaron los resultados de las patologías para evaluar si se presentaron diferencias entre los resultados obtenidos mediante el algoritmo.

La base de datos se construyó en Excel 2013. El análisis estadístico de la información se realizó en el software STATA 13. Las variables de tipo cualitativo como tipos histológicos, presencia de compromiso ganglionar, índice de masa corporal (IMC: peso sobre talla al cuadrado), diagnósticos de ingreso a la UCI y complicaciones, se resumieron con frecuencias absolutas y porcentajes; las variables cuantitativas como la edad de las pacientes, número de ganglios y las estancias hospitalarias y en la UCI se presentaron como medianas y rangos intercuartílicos.

Este estudio acoge los principios éticos promulgados por la Asociación Médica Mundial (AMM) en la declaración de Helsinki para la investigación médica en seres humanos. Según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud la investigación se clasifica como sin riesgo y cuenta con la aprobación del Comité de Investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS (DI-I0090-17), así como por el Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos del Hospital de San José para el uso de la información de las pacientes, teniendo en cuenta que ya no están presentes para autorizarlo.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2016 se operaron 167 pacientes con cáncer de endometrio, 26 cumplieron con los criterios de inclusión pero de éstas se excluyeron 11 porque tenían histología diferentes a la endometrioides (4 casos), tumores sincrónicos (3) o estadios más avanzados (4 pacientes), por lo que sólo se usaron datos

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de las pacientes

VARIABLE	N=15 (%)
Edad - Mediana (RIC)	61 (54-70)
Estancia - Mediana (Min-Max)	2 (1-15)
Estadio inicial	
I	13 (86,67)
II	2 (13,33)
Estadio final	
I	11 (73,33)
III	4 (26,67)
Grado FIGO	
I	2 (13,3)
II	6 (40)
III	7 (46,67)
IMC	
>30	4 (26,67)
Paridad	
Nulípara	7 (46,67)
Factor de riesgo	
Obesidad	2 (13,33)
Diabetes	3 (20)
Hipertensión	7 (46,6)
Ninguno	5 (33,33)
Factor protector	
Ligadura de trompas	1 (6,67)
Lactancia	1 (6,67)
Vía quirúrgica	
Laparoscopia	10 (66,67)
Infiltración miometrial	
No	2 (13,33)
<50%	5 (33,33)
>50%	8 (53,33)
Invasión linfo-vascular	
Si	5 (33,33)
Compromiso ganglios pélvicos	
Si	3 (20)
Riesgo por algoritmo	
Bajo	6 (40)
Alto	9 (60)
# Ganglios pélvicos comprometidos - mediana (min-max)	0 (0 - 8)
Compromiso ganglios para-aórticos	
Si	2 (13,33)
# Ganglios pélvicos comprometidos - mediana (min-max)	0 (0-9)
Ingreso UCI	
Si	1 (6,67)
Sangrado - mediana (min-max)	200 (20-1000)
Transfusión	
Si	1 (6,67)
Complicaciones tempranas	
Trombosis venosa	1 (6,67)
Íleo	2 (13,33)
Complicaciones tardías	
Ninguna	14
Hematoma cúpula vaginal	1 (6,67)

de 15 pacientes para el análisis. 10 (66,67%) fueron llevadas a cirugía laparoscópica y 5 (33,33%) por vía abierta; las demás (141) no cumplían con los criterios de inclusión, ya que no se realizó cirugía estadificatoria completa.

La mediana de edad de las pacientes fue de 61 años (RIC: 54-70), con un índice de masa corporal mayor de 30 en 26%, el 86% tuvo como clasificación inicial estadio I y el cambio de estadio con el resultado final de patología fue del 26%, la mediana de estancia hospitalaria fue de 2 días. El 40% de las pacientes fueron clasificadas como de bajo riesgo por el algoritmo y todas éstas fueron negativas para compromiso ganglionar para-aórtico (tabla 1).

Se encontró compromiso ganglionar para-aórtico en 2 (28,5%) de las 9 pacientes clasificadas por el algoritmo de Kumar y col. como de alto riesgo, una de ellas con compromiso de 4 ganglios para-aórticos, ganglios pélvicos positivos, IM >50%, grado 3, sin invasión linfovascular y tamaño tumoral >2cm; la otra paciente con 9 ganglios para-aórticos comprometidos, grado 2, IM >50%, ILV presente y tamaño <2 cm (tabla 2). El 26,6% de las pacientes incluidas presentó complicaciones derivadas del procedimiento, el 75% de éstas fueron tempranas, dos con íleo posoperatorio y una que requirió transfusión de sangre e ingresó a la UCI por un tromboembolismo pulmonar en el postoperatorio inmediato, con una estancia de 3 días en UCI; se encontró una complicación tardía correspondiente a un hematoma de cúpula vaginal. No hubo mortalidad asociada con los procedimientos quirúrgicos.

Tabla 2. Variables y compromiso de ganglios para-aórticos, ILV: invasión linfovascular

Variable N=15 (%)	No compromiso para-aórtico N = 13	Si compromiso para-aórtico N = 2
ILV		
Si	9 (60)	1 (6,66)
No	4 (26,66)	1 (6,66)
Infiltración miometrial		
No	2 (13,33)	0
<50%	4 (26,66)	1 (6,66)
>50%	7 (46,66)	1 (6,66)
Tamaño tumoral		
<=2cm	5 (33,33)	2 (13,33)
>2cm	8 (53,33)	2 (13,33)
Compromiso ganglios pélvicos		
No	12 (80)	0
Si	1 (6,66)	2 (13,33)
Grado FIGO		
I	2 (13,33)	0
II	5 (33,33)	1 (6,66)
III	6 (40)	1 (6,66)
Riesgo por algoritmo		
Bajo	8 (53,33)	0
Alto	5 (33,33)	2 (13,33)

DISCUSIÓN

Se realizó este estudio para determinar la necesidad de linfadenectomía para-aórtica en estadio temprano de acuerdo con el algoritmo de Kumar y col. A pesar de la poca cantidad de pacientes encontramos que todas aquellas calificadas como de bajo riesgo fueron negativas para compromiso ganglionar para-aórtico y solo 28.5% de las calificadas como de alto riesgo presentaron compromiso ganglionar para-aórtico en la patología.

No hay en la literatura otro estudio que aplique el algoritmo de Kumar y col, pero si hay muchas revisiones retrospectivas de datos de pacientes llevadas a estadificación quirúrgica con linfadenectomía pélvica y para-aórtica que evaluaron factores de riesgo de compromiso ganglionar para-aórtico y que han sido la base de los cirujanos para omitir la linfadenectomía sistemática en todas las pacientes con cáncer de endometrio y así disminuir la morbilidad del procedimiento.²³

Para citar algunos ejemplos de otros algoritmos encontrados en la literatura, tenemos que Kazuaki Imai y col.²⁶ diseñaron un score de riesgo preoperatorio adoptado en el Kanagawa Cancer Center para estratificar pacientes de cáncer de endometrio para linfadenectomía según el riesgo de desarrollar metástasis nodal y los clasificó en 3 grupos: bajo, puntuación 0 (cirugía histerectomía más salpingo-ouferectomía bilateral), moderado, puntuación 1-2 (linfadenectomía pélvica) y alto riesgo, puntuación 3-4 (linfadenectomía para-aórtica). Los criterios a evaluar fueron el volumen tumoral $>6 \text{ cm}^3$ (calculado basándose en tres mediciones por el examen preoperatorio con MRI o con un examen visual intraoperatorio), invasión miometrial por encima del 50% (por RM preoperatoria o examen visual intraoperatorio), tipo histológico distinto de G1 adenocarcinoma de tipo endometriode en el examen preoperatorio del tejido endometrial, nivel de CA125 en suero superior a 70 U/ml para premenopáusicas y 25 U/ml para posmenopáusicas, asignando un punto para cada variable. Encontraron recurrencia en 0.6% de las pacientes de bajo riesgo, aquellas sometidas a linfadenectomía pélvica pero no para-aórtica tuvieron una

tasa de recidiva tumoral en los ganglios para-aórticos de 1.3% y demostraron que la linfadenectomía para-aórtica era innecesaria en el 50% de los casos.

Por su parte Kang²⁷ diseñó un nomograma donde incluyó 4 variables independientes, que son la invasión miometrial profunda, subtipo histológico, invasión del espacio linfovascular y los niveles de CA-125. Cuando estaban ausentes el 2.3% tenía compromiso para-aórtico.

Kumar encontró invasión linfovascular en 10,4% así como ganglios pélvicos positivos en 5,9% y en el análisis multivariado resultaron factores de riesgo independientes de metástasis ganglionar para-aórtica. En nuestras pacientes encontramos ILV 33,3% y compromiso ganglionar en 20%,

lo que llevó a un mayor número de clasificadas en el grupo de alto riesgo. Por su parte Sari y col. en 641 pacientes con cáncer de endometrio cuando los dos estaban presentes, 66% tenían compromiso ganglionar para-aórtico vs 0.2% cuando estaban ausentes.²⁸ Turan en 204 pacientes con ILV y metástasis ganglionar pélvica reportó una sensibilidad de 80,8% y especificidad del 89,3% para compromiso para-aórtico.²⁹ Solmaz que en 847 pacientes encontró que cuando estos 2 factores estuvieron ausentes el riesgo de compromiso ganglionar para-aórtico fue de 0.1%.¹²

También C. Numanoglu encontró en 157 pacientes una sensibilidad de 78,9% y un valor predictivo negativo de 97% para sospechar compromiso ganglionar para-aórtico en pacientes con ganglios pélvicos comprometidos, sin embargo, éste no debe ser el único parámetro para tener en cuenta.³⁰

Otro factor evaluado en el algoritmo de Kumar es la invasión miometrial profunda encontrada en 16,2%, en este estudio la IM $>50\%$ fue de 53,3%. Karube y col. en 355 pacientes concluyeron que las pacientes con ganglios pélvicos positivos y/o invasión miometrial profunda y/o grado 3 tenían sensibilidad y valor predictivo positivo del 100 % para compromiso para-aórtico.³¹ Estos resultados son concordantes con lo encontrado en nuestras pacientes, ya que las que tuvieron compromiso ganglionar para-aórtico tenían IM $>50\%$, ganglios pélvicos positivos y una de ella era grado 3.

Las limitaciones de este estudio están dadas por el bajo número de casos recolectados en el periodo de tiempo. Sin embargo el algoritmo es aplicable a cualquier número de pacientes. Por otra parte, este estudio servirá de base para futuras investigaciones que pretendan evaluar si realmente el algoritmo es viable y así pueda convertirse en un posible estándar de tratamiento para el manejo de las pacientes con cáncer de endometrio en estadios tempranos, disminuyendo así las morbilidades y los costos asociados con este procedimiento.

En conclusión, las pacientes calificadas como de bajo riesgo por el algoritmo de Kumar fueron negativas para compromiso ganglionar para-aórtico, sin embargo no ocurrió lo mismo para las de alto riesgo, por lo cual no podemos recomendar su uso de rutina para determinar la realización o no de linfadenectomía para-aórtica. Tendrán que realizarse estudios prospectivos para validar este algoritmo con el número de pacientes con el que fue planteado.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Dinkelspiel HE, Wright JD, Lewin SN, Herzog TJ. Contemporary clinical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:583891.
2. Alay I, Turan T, Ureyen I, Karalok A, Tasci T, Ozfuttu A, et al. Lymphadenectomy should be performed up to the renal vein in patients with intermediate-high risk endometrial cancer. *Pathol Oncol Res.* 2015;21(3):803-10.
3. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008;109(1):11-8.
4. National comprehensive cancer network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms Version 1.2018. National comprehensive cancer network (NCCN); 2018.
5. Zhang H, Zuo Z, Wang Y, Wang L, Zhu Z. A cohort study evaluating paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Oncol Lett.* 2012;4(6):1361-5.
6. Convery PA, Cantrell LA, Di Santo N, Broadwater G, Modesitt SC, Secord AA, et al. Retrospective review of an intraoperative algorithm to predict lymph node metastasis in low-grade endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2011;123(1):65-70.
7. Yoon JH, Yoo SC, Kim WY, Chang SJ, Chang KH, Ryu HS. Para-aortic lymphadenectomy in the management of preoperative grade 1 endometrial cancer confined to the uterine corpus. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(12):3234-40.
8. Konno Y, Todo Y, Minobe S, Kato H, Okamoto K, Sudo S, et al. A retrospective analysis of postoperative complications with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(2):385-90.
9. 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.
10. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Mariani A. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(2):301-11.
11. De Wilde RL, Rafei A, Herrmann A. Can a lymphadenectomy be avoided in early-stage endometrial adenocarcinoma? *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(5):973-8.
12. Solmaz U, Mat E, Dereli M, Turan V, Gungorduk K, Hasdemir P, et al. Lymphovascular space invasion and cervical stromal invasion are independent risk factors for nodal metastasis in endometrioid endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(1):81-6.
13. Hahn HS, Lee IH, Kim TJ, Lee KH, Shim JU, Kim JW, et al. Lymphovascular space invasion is highly associated with lymph node metastasis and recurrence in endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013;53(3):293-7.
14. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2007;109(3):655-62.
15. Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, Di Donato V, Marchetti C, Perniola G, et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(4):363.e1-e10.
16. 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.
17. Han KH, Kim HS, Lee M, Chung HH, Song YS. Prognostic factors for tumor recurrence in endometrioid endometrial cancer stages IA and IB. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(21):e6976.
18. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer.* 1991;67(11):2791-4.
19. Canlorbe G, Bendifallah S, Laas E, Raimond E, Graesslin O, Hudry D, et al. Tumor Size, an Additional Prognostic Factor to Include in Low-Risk Endometrial Cancer: Results of a French Multicenter Study. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(1):171-7.
20. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;106(4):693-9.
21. Todo Y, Takeshita S, Okamoto K, Yamashiro K, Kato H. Implications of para-aortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer without pelvic lymph node metastasis. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(5):e59.
22. Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):385-92.
23. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Kumar S, Weaver AL, McGree ME, et al. Factors predictive of postoperative morbidity and cost in patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1419-27.
24. Kumar S, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Keeney GL, et al. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;130(3):441-5.
25. Fagotti A, Fanfani F, Ercoli A, Giordano MA, Sallustio G, Scambia G. Postoperative ileus after para-aortic lymphadenectomy: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2007;104(1):46-51.
26. Imai K, Kato H, Katayama K, Nakanishi K, Kawano A, Iura A, et al. A preoperative risk-scoring system to predict lymph node metastasis in endometrial cancer and stratify patients for lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2016;142(2):273-7.
27. Kang S, Lee JM, Lee JK, Kim JW, Cho CH, Kim SM, et al. A Web-based nomogram predicting para-aortic nodal metastasis in incompletely staged patients with endometrial cancer: a Korean Multicenter Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(3):513-9.
28. Sari ME, Yalcin , Sahin H, Meydanli MM, Gungor T. Risk factors for paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol.* 2017.
29. Turan T, Hizli D, Sarici S, Boran N, Gundogdu B, Karadag B, et al. Is it possible to predict para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(2):274-9.
30. Numanoglu C, Corbacioglu Esmer A, Ulker V, Goksedef BP, Han A, Akbayir O, et al. The prediction of para-aortic lymph node metastasis in endometrioid adenocarcinoma of endometrium. *J Obstet Gynaecol.* 2014;34(2):177-81.
31. Karube Y, Fujimoto T, Takahashi O, Nanjyo H, Mizunuma H, Yaegashi N, et al. Histopathological prognostic factors predicting para-aortic lymph node metastasis in patients with endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol.* 2010;118(2):151-4.