



ELSEVIER

Gynecologic Oncology

Volume 161, Issue 1, Abril de 2021, páginas 143-151

Respuesta patológica completa después de un dispositivo intrauterino de levonorgestrel en el adenocarcinoma de endometrio en estadio clínico 1: resultados de un ensayo clínico aleatorizado

Complete pathological response following levonorgestrel intrauterine device in clinically stage 1 endometrial adenocarcinoma: Results of a randomized clinical trial

Monika Janda , Kristy P. Robledo , Val Gebiski , Jane E. Armes , Michelle Alizart , Margaret Cummings e,f , Chen Chen g , Yee Leung h , Peter Sykes i,j , Orla McNally k,l , Martin K. Oehler m , Graeme Walker n , Andrea Garrett o,p , Amy Tang o,p , Russell Land o,p , James L. Nicklin o,p , Naven Chetty o,q , Lewis C. Perrin o,q , Greet Hoet r , Katherine Sowden s , Lois Eva t , Amanda Tristram u , Andreas Obermair o,p , *

Destacados

- El DIU-LNG se usa comúnmente para tratar a pacientes con EHA o EAC.
- Las tasas de respuesta completa fueron 43% y 82%, para EAC y EHA, respectivamente.
- La respuesta patológica completa fue de 61% para el DIU-LNG solo.
- La respuesta patológica completa fue de 67% para DIU-LNG más pérdida de peso.
- La respuesta patológica completa fue de 57% para el DIU-LNG más metformina.

Resumen

Propósito

El [levonorgestrel](#) intrauterino (DIU-LNG) se usa para tratar a pacientes con [adenocarcinoma endometrial](#) (EAC) e [hiperplasia](#) endometrial con atipia (EHA), pero hay evidencia limitada disponible sobre su efectividad. El estudio determinó hasta qué punto el DIU-LNG con o sin [metformina](#) (M) o pérdida de peso (WL) logra una respuesta patológica completa (pCR) en pacientes con EAC o EHA.

Pacientes y métodos

En este ensayo [clínico controlado](#) aleatorizado de fase II se incluyeron pacientes con EAC o EHA de grado 1 de FIGO en estadio 1 clínico confirmado histológicamente; un índice de masa corporal > 30 kg / m²; una profundidad de invasión del miometrio de menos del 50% en la resonancia magnética; un [CA125 en suero](#) ≤ 30 U / mL. Todos los pacientes recibieron DIU-LNG y se asignaron al azar a observación (OBS), M (500 mg por vía oral dos veces al día) o WL (análisis agrupado). La medida de resultado primaria fue la proporción de pacientes que desarrollaron una RCp (definida como ausencia de evidencia de EAC o EHA) después de 6 meses.

Resultados

Desde diciembre de 2012 hasta octubre de 2019, se inscribieron 165 pacientes y 154 completaron el seguimiento de 6 meses. Las mujeres tenían una edad media de 53 años y un IMC medio de 48 kg / m². Noventa y seis pacientes fueron diagnosticados de EAC (58%) y 69 pacientes de EHA (42%). Treinta y cinco participantes fueron asignados al azar a OBS, 36 a WL y 47 a M (se retiraron 10 pacientes). Después de 6 meses, la tasa de RCp fue del 61% (IC del 95%: 42% a 77%) para OBS, 67% (IC del 95%: 48% a 82%) para WL y 57% (IC del 95%: 41% a 72%) para M. En los tres grupos de tratamiento, el pCR fue del 82% y 43% para EHA y EAC, respectivamente.

Conclusión

Las tasas de respuesta completa a los 6 meses fueron alentadoras para los pacientes con EAC y EHA en los tres grupos.

Registro de prueba

Biblioteca Nacional de Medicina de [EE . UU .](#) , [NCT01686126](#) .

Palabras clave

Cáncer endometrial

Progestina / progesterona

Dispositivo intrauterino de levonorgestrel

Metformina

Preservación de la fertilidad

Pérdida de peso

Actividad física

1. Introducción

[El adenocarcinoma de endometrio](#) (EAC) es común, con una incidencia global estimada de 382.069 casos nuevos cada año [1]. Es probable que la creciente incidencia de EAC se deba al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de la obesidad, que es un factor de

riesgo reconocido de EAC y se estima que causa al menos el 41% de los nuevos EAC [2] , [3] , [4] , [5] . La obesidad está asociada con el desarrollo de EAC de bajo grado a través de [hiperplasia](#) endometrial con atipia (EHA).

El tratamiento estándar actual para el EAC es [la histerectomía total](#) y la salpingooforectomía bilateral (THBSO) con o sin estadificación quirúrgica [6] . Si bien el tratamiento quirúrgico es generalmente seguro y eficaz, esta estrategia sirve deficientemente a dos grupos de pacientes. En primer lugar, las mujeres jóvenes que desean preservar la capacidad de procrear [7] , [8] , [9] . Para estas mujeres, un THBSO resultará en una pérdida irrevocable de fertilidad [10] . En segundo lugar, las mujeres de edad avanzada, con obesidad mórbida y aquellas con múltiples comorbilidades médicas aumentan significativamente su riesgo de [eventos adversos](#) relacionados con el procedimiento., estancia hospitalaria prolongada, recuperación prolongada y alto costo, incluso con cuidados posoperatorios mejorados [[11] , [12] , [13]] . Por lo tanto, sociedades profesionales, médicos y pacientes identificaron el desarrollo de tratamientos no quirúrgicos efectivos como una prioridad de investigación [14 , 15] .

Con la disponibilidad de [levonorgestrel](#) intrauterino (DIU-LNG), la administración de progestinas directamente en la cavidad endometrial, sin los efectos adversos de las progestinas sistémicas se volvió factible [16] . A pesar de la falta de evidencia de alto nivel sobre la efectividad del DIU-LNG, se ofrece a los pacientes con CAE como una opción de tratamiento primaria [17 , 18] .

[La metformina](#) ha mostrado [actividad antiproliferativa](#) para reducir el crecimiento de células de cáncer de endometrio in vitro [[19],[20],[21],[22]]. La evidencia epidemiológica sugirió que se asocia con una mejor supervivencia en mujeres diagnosticadas con EAC [[23],[24],[25]]. Los ensayos en curso determinarán la eficacia de la metformina en estudios de ventana de oportunidad en EAC [[26],[27],[28]].

La obesidad es potencialmente reversible mediante intervenciones de pérdida de peso basadas en el comportamiento con o sin medicamentos para la pérdida de peso [29] y, si bien reduce el riesgo de EAC [30] y aumenta la supervivencia general en los pacientes con EAC [31] , la evidencia de que la pérdida de peso mejora la probabilidad de falta respuesta al DIU-LNG. El presente ensayo investigó la efectividad del DIU-LNG y si la metformina (M) o una intervención de pérdida de peso (WL) además del DIU-LNG mejoran la tasa de respuesta en pacientes con EAC o EHA.

2. Métodos

2.1. Diseño de prueba

El ensayo feMMe fue un ensayo clínico de fase II aleatorizado de tres brazos de etiqueta abierta ([NCT01686126](#)). La versión inicial y más reciente del protocolo del ensayo se proporciona en el Suplemento 1. Se obtuvieron aprobaciones éticas de seis Comités de Ética en Investigación en Humanos (HREC) en Australia y Nueva Zelanda y se obtuvo el [consentimiento informado](#) antes de la aleatorización.

2.2. Participantes

La metodología del ensayo FeMMe se informó anteriormente [32 , 33]. En resumen, el ensayo feMMe reclutó mujeres mayores de 18 años con EHA o EAC endometrioides de grado 1 FIGO confirmado histológicamente aparentemente confinado al útero y con un IMC > 30 kg / m², que deseaban mantener la fertilidad o que tenían un alto riesgo de complicaciones quirúrgicas debidas a comorbilidades médicas graves. Se seleccionó un IMC > 30 kg / m² ya que los datos anteriores mostraban que estas pacientes tenían un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas cuando se sometían a una histerectomía total [34]. Los pacientes debían someterse a una tomografía computarizada o resonancia magnética de la pelvis, abdomen y tórax (se permitió la radiografía de tórax) para confirmar la ausencia de enfermedad extrauterina. Los pacientes con EAC tenían una resonancia magnética que mostraba una invasión del miometrio de no más del 50%. Los pacientes debían tener un CA125 sérico ≤ 30 U / ml al inicio del estudio [32 , 33]. Los pacientes se consideraron no elegibles si tenían: puntuación ECOG > 3; Cáncer de endometrio de grado 2 o 3 según la FIGO; tipo de célula histológica diferente al endometrioides; evidencia de enfermedad extrauterina en imágenes médicas; o recibió progestinas orales o intrauterinas antes de las 12 semanas antes de la aleatorización planificada.

2.3. Intervenciones

A todas las participantes se les insertó un DIU-LNG en la cavidad uterina, liberando 52 mg de levonorgestrel a una tasa de 20 microgramos / 24 h. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a (i) Observación (OBS); (ii) intervención de pérdida de peso (WL); o (iii) metformina oral (M). Los participantes de la rama de WL recibieron un vale para una suscripción completa de seis meses a Weight Watchers®, que proporciona un uso ilimitado de la intervención dietética estandarizada de apoyo en línea y cara a cara [35]. Se animó a los pacientes a perder un 7% de su peso corporal a los 6 meses y se les llamó mensualmente para evaluar la adherencia al programa WL y se les animó a aumentar su uso activo. Esto se seleccionó en base a los resultados del ensayo Diabetes Intervention, que proporcionó evidencia de que la pérdida de peso del 7% del peso corporal induce un gran efecto biológico (p. Ej., Reduce la incidencia de diabetes en un 58% [36] y la incidencia de hipertensión en un 26%) [37]. Los participantes asignados al brazo M recibieron 500 mg de metformina por vía oral, dos veces al día con las comidas (autoadministrado). Esto podría reducirse a comprimidos de 250 mg dos veces al día si no se tolera la dosis inicial.

Los pacientes se sometieron a HD&C o muestreo endometrial a los 3 y 6 meses después de la aleatorización. Los pacientes que desarrollaron enfermedad progresiva a los 3 meses se retiraron del ensayo y se trataron según lo clínicamente apropiado. La muestra de endometrio tomada a los 6 meses se utilizó para evaluar la respuesta a la intervención. Otros datos recopilados al inicio del estudio incluyeron un historial médico detallado, incluida la puntuación de comorbilidad de Charlson ; características sociodemográficas; cuestionarios sobre calidad de vida relacionada con

la salud, uso de servicios de salud, síntomas del suelo pélvico e ingesta alimentaria. Estos se repitieron a los 3 y 6 meses.

2.4. Resultados

La medida de resultado primaria fue la proporción de pacientes con pCR de respuesta patológica completa a los seis meses de la aleatorización. Un pCR se definió como la ausencia de cualquier evidencia de EAC o EHA. La respuesta parcial se definió para los pacientes con EAC como una **remisión** a EHA. Para los pacientes con EAC o EHA, la enfermedad estable se definió como ningún cambio desde el diagnóstico histológico al inicio del estudio. La enfermedad progresiva se definió para los pacientes con EHA si progresaban a EAC desde el inicio a los tres o seis meses. Para los pacientes con EAC, la enfermedad progresiva se definió si progresaban a EAC de grado 2 o 3 de FIGO o al tipo de células de alto riesgo. La revisión histopatológica central fue realizada por dos **patólogos** ginecológicos., cegado al brazo de tratamiento. Los patólogos registraron presencia de EHA, EAC, hiperplasia endometrial simple o ausencia de alguna patología. Las discordancias entre los patólogos se resolvieron mediante discusión hasta que se logró un consenso. Esta información histopatológica fue luego desidentificada y enviada a dos oncólogos ginecológicos que decidieron si la paciente desarrolló una RCp, una respuesta parcial, una enfermedad estable o una enfermedad progresiva a los 3 y 6 meses, respectivamente. Los resultados secundarios incluyeron el cumplimiento de las intervenciones, la composición corporal (peso corporal, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura y la cadera); **eventos adversos** y **factores predictivos** de pCR. El cumplimiento de la intervención se determinó a los 3 y 6 meses. Las definiciones de cumplimiento se detallan en el Suplemento 1.0. Los pacientes que expulsaron el DIU-LNG fueron retirados del estudio. Los datos sobre eventos adversos (EA) se registraron a los tres y seis meses utilizando los Criterios de terminología común para eventos adversos del National Cancer Institute versión 4.0 (CTCAE v4.0). La causalidad de los EA fue evaluada por los sitios y clasificada como no / improbable / posiblemente / probablemente / definitivamente relacionada con la intervención.

2.5. Tamaño de la muestra

Un metanálisis, basado en 12 estudios, sugirió que la tasa de RCp promedio fue del 68% (IC del 95%: 45% -86%) [38] y las tasas de respuesta variaron del 50% al 100%, aunque la mayoría de los estudios de la revisión fueron pequeños (entre 10 y 20 pacientes) y no aleatorios. Con base en estos datos, se estimó que la tasa de pCR anticipada estaría más cerca del límite de confianza inferior del 45%. Sobre la base de esta suposición, se eligió una aleatorización OBS: WL: M de 3: 3: 5 por consideraciones pragmáticas (es decir, reclutamiento) y para aumentar el número de pacientes en el grupo M en caso de alta no adherencia en la WL cohorte con la aleatorización minimizando el sesgo de selección. Además, en el caso de un pCR dentro del grupo de observación superior al 45%, el tamaño de la muestra del estudio también tendría al menos un

80% de poder (95% de confianza) para descartar un 60% de pCR solo de observación a favor de un 75% en los grupos M o WL; o alternativamente también [39](#)].

2.6. Cambios en el protocolo

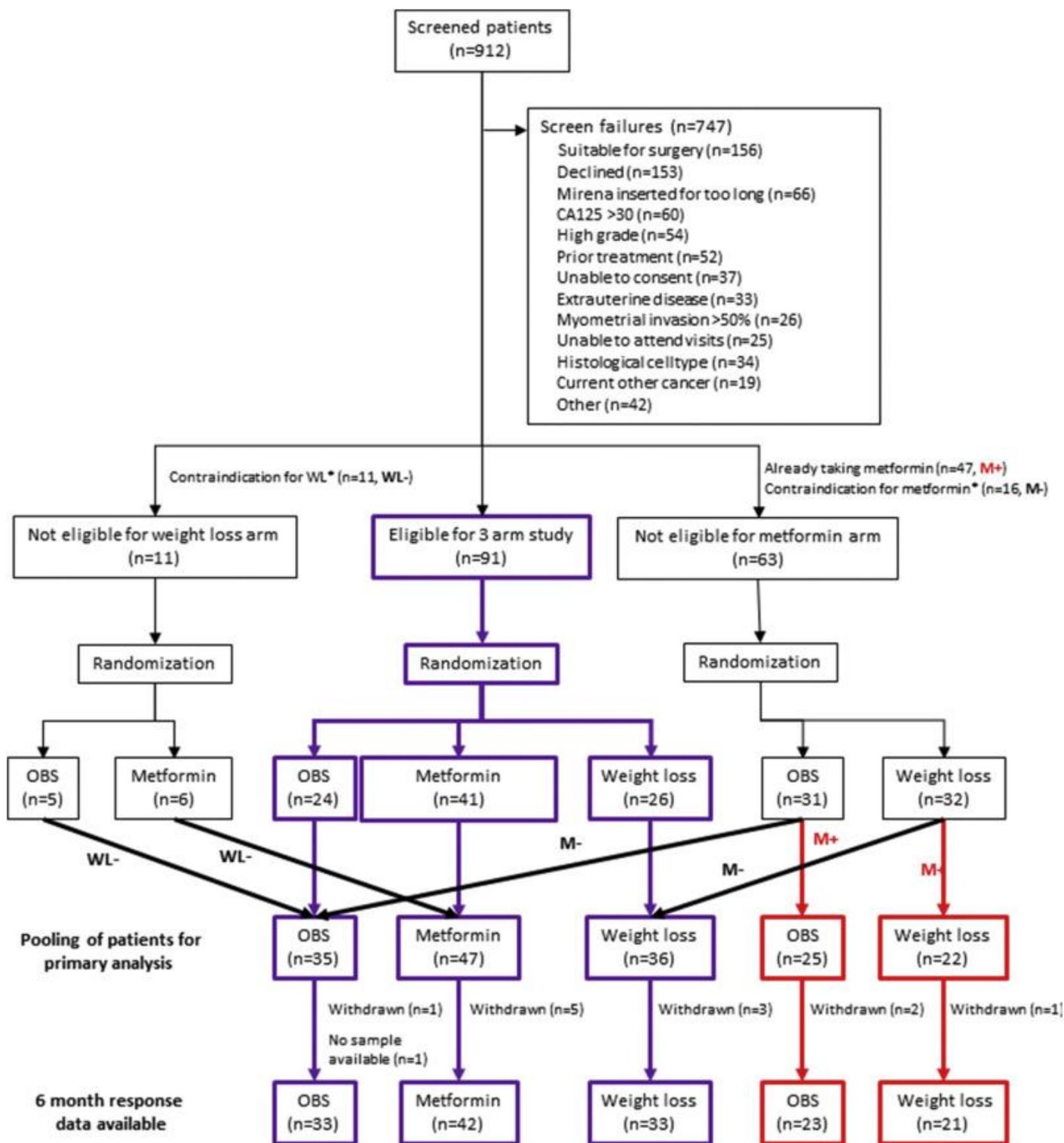
La versión 2.0 del protocolo (septiembre de 2012) asignó al azar a los participantes en dos brazos (OBS vs. M) antes de que se otorgara la aprobación inicial de HREC. Solo se inscribió 1 paciente antes de la aprobación de la Versión 3, que introdujo la intervención WL cuando se otorgó la financiación y aumentó el tamaño de la muestra planificada de 111 a 165. Los cambios posteriores al protocolo eliminaron las barreras prácticas para la inscripción: la ventana de detección se extendió de 30 a 60 días (versión 4, mayo de 2013); 90 días (versión 5, agosto de 2013); pacientes a los que se les permite tener un DIU-LNG insertado durante 6 semanas (versión 5, agosto de 2013); 8 semanas (versión 7, marzo de 2016); 12 semanas (versión 8, febrero de 2017) antes de la aleatorización. La versión 8 (febrero de 2017) permitió el uso de progestágenos orales dentro de las 12 semanas previas a la aleatorización para controlar el sangrado vaginal abundante .

2.7. Aleatorización

Los pacientes que cumplieron con todos los criterios de elegibilidad y proporcionaron su consentimiento informado por escrito fueron aleatorizados de forma centralizada a través del sistema interactivo de respuesta de voz (NHMRC Clinical Trials Center, Sydney, Australia). Todos los participantes recibieron DIU-LNG y, además, fueron asignados a i) OBS; ii) WL; o iii) M en una proporción de 3: 3: 5. La aleatorización se estratificó por diagnóstico (EAC versus EHA); IMC ($30 \text{ kg} / \text{m}^2$, $40 \text{ kg} / \text{m}^2$, $\geq 40 \text{ kg} / \text{m}^2$); estado menopáusico; y sitio de tratamiento. Las mujeres con contraindicaciones para M se asignaron al azar a OBS versus WL en una proporción de 1: 1. De manera similar, las mujeres que no eran elegibles para WL fueron asignadas al azar a OBS versus M en una proporción 3: 5. Se utilizaron los mismos factores de estratificación que en el estudio de tres brazos.

2.8. Métodos estadísticos

Dado el esquema pragmático de asignación al azar, la población de análisis principal se especificó previamente en el plan de análisis estadístico para incluir a los participantes asignados al azar al ensayo de tres brazos, así como a los participantes que fueron asignados al azar a cada uno de los ensayos de dos brazos porque estaban contraindicados. tomar el tratamiento M o WL. Los participantes que ya estaban tomando M antes de la selección para el ensayo no se consideraron parte del análisis primario (ver [Figura 1](#))



*these patients were reviewed centrally and combined into the three arm comparison (purple)

Figura 1. Diagrama de flujo de consorte para el ensayo femME.

El análisis de sensibilidad combinó los tres estudios en una comparación de cuatro brazos: OBS, OBS + WL, OBS + M y OBS + WL + M (ver Fig. 1 complementaria). La proporción de participantes con RCp a los 6 meses se calculó con intervalos de confianza (IC) del 95% a partir de los datos adjudicados centralmente. Los análisis de regresión logística exploraron las asociaciones de la tasa de pCR con las covariables: tratamiento (aleatorizado); si el participante era elegible para la asignación al azar al tratamiento M (sí, no); y si el participante era elegible para la asignación al azar al tratamiento de WL (sí, no); edad del paciente; IMC basal ($<40 \text{ kg} / \text{m}^3$ frente a $\geq 40 \text{ kg} / \text{m}^2$); etnia (caucásicos frente a otros); diagnóstico (EHA

vs EAC); estado menopáusico. La notificación de EA se realizó según el tratamiento recibido. Los análisis se realizaron en SAS versión 9.4 (Cary, EE. UU.) Y R versión 4.0.2 [40]. Todos los análisis primarios y secundarios, excepto donde se indica, se realizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar. Como este estudio permitió la aleatorización opcional (los pacientes que recibieron metformina o que estaban realizando un programa de pérdida de peso pudieron ser aleatorizados a uno de los otros grupos), el propósito de la aleatorización fue reducir el sesgo debido a la selección de pacientes. Los resultados serían de una naturaleza pragmática de búsqueda de señales y no necesariamente para determinar si la intervención es mejor o peor que el control u obtener necesariamente comparaciones objetivas en el sentido habitual de una comparación de fase III.

3. Resultados

Entre diciembre de 2012 y noviembre de 2019, se examinaron 912 participantes y se asignaron al azar a 165 en centros de [cáncer ginecológico](#) en Australia (12 sitios) y Nueva Zelanda (4 sitios) ([Fig.1](#)). Las razones más comunes para el fracaso de la detección incluyeron el adecuado para [THBSO](#) (21%, 156/747) o la participación negativa del paciente (20%, 153/747). De 165 pacientes asignados al azar, 91 fueron asignados al azar al ensayo principal de 3 brazos, mientras que 11 participantes no fueron elegibles para WL y fueron asignados al azar al ensayo OBS: M de dos brazos. Los 63 pacientes restantes no eran elegibles para el brazo M y, en consecuencia, fueron asignados al azar al ensayo OBS: WL de dos brazos. Las características basales se presentan en la [Tabla 1](#) . En resumen, las mujeres tenían una edad media de 53 años y un IMC medio de 48 kg / m², y 94 pacientes (57%) eran posmenopáusicas. Noventa y seis pacientes fueron diagnosticados con [EAC](#) (58%) y 69/165 pacientes con [EHA](#) (42%).

Cuadro 1. Características basales por estudio y global.

	Estudio de 3 brazos	2 brazos: DIU-LNG vs DIU-LNG + WL	2 brazos: DIU-LNG frente a DIU-LNG + M	Todos los pacientes
Pacientes aleatorizados	91	63	11	165
EHA	44/91 (48%)	23/63 (37%)	2/11 (18%)	69/165 (42%)
EAC	47/91 (52%)	40/63 (63%)	11-S (82%)	96/165 (58%)
Premenopáusica	42/91 (46%)	24/63 (38%)	5/11 (45%)	71/165 (43%)
Posmenopáusica	49/91 (54%)	39/63 (62%)	6/11 (55%)	94/165 (57%)
Edad en años, media (DE)	(n = 91) 51,5 (14,1)	(n = 63) 53,9 (13,4)	(n = 11) 60,6 (13,8)	(n = 165) 53,0 (13,9)
Altura en metros, media (DE)	(n = 91) 1,6 (0,1)	(n = 63) 1,6 (0,1)	(n = 11) 1,6 (0,1)	(n = 165) 1,6 (0,1)
Peso en kg, media (DE)	(n = 91) 128,8 (25,5)	(n = 63) 128,5 (25,6)	(n = 11) 113,0 (28,6)	(n = 165) 127,6 (25,9)
IMC, media (DE)	(n = 91) 48,0 (9,7)	(n = 63) 48,3 (9,0)	(n = 11) 43,1 (9,6)	(n = 165) 47,7 (9,4)
CCI, mediana (Q1-Q3)	(n = 91) 1.0 (0.0-2.0)	(n = 63) 2,0 (1,0- 3,0)	(n = 11) 2,0 (1,0- 4,0)	(n = 165) 1.0 (0.0-2.0)
CCI 0	34/91 (37%)	11/63 (17%)	2/11 (18%)	47/165 (28%)
CCI 1	25/91 (27%)	17/63 (27%)	3/11 (27%)	45/165 (27%)
CCI 2	22/91 (24%)	15/63 (24%)	1/11 (9%)	38/165 (23%)
CCI 3	7/91 (8%)	13/63 (21%)	1/11 (9%)	21/165 (13%)

	Estudio de 3 brazos	2 brazos: DIU-LNG vs DIU-LNG + WL	2 brazos: DIU-LNG frente a DIU-LNG + M	Todos los pacientes
CCI 4	2/91 (2%)	6/63 (10%)	2/11 (18%)	10/165 (6%)
CCI 5	1/91 (1%)	1/63 (2%)	2/11 (18%)	4/165 (2%)
Meses desde el diagnóstico hasta la aleatorización, mediana (Q1-Q3)	(n = 91) 1,8 (1,1-2,4)	(n = 63) 1,7 (1,3-2,5)	(n = 11) 1,3 (0,7-2,2)	(n = 165) 1,7 (1,2-2,4)
Actualmente tomando metformina		47/63 (75%)		47/163 (28%)
ECOG				
ECOG 0	63/91 (69%)	38/63 (60%)	3/11 (27%)	104/165 (63%)
ECOG 1	26/91 (29%)	20/63 (32%)	5/11 (45%)	51/165 (31%)
ECOG 2	2/91 (2%)	4/63 (6%)	2/11 (18%)	8/165 (5%)
ECOG 3		1/63 (2%)	1/11 (9%)	2/165 (1%)
Etnicidad				
européo	55/91 (60%)	39/63 (62%)	5/11 (45%)	99/165 (60%)
Australiano indígena	2/91 (2%)	5/63 (8%)	1/11 (9%)	8/165 (5%)
asiático	3/91 (3%)	2/63 (3%)	1/11 (9%)	6/165 (4%)
Isleño del pacífico	11/91 (12%)	4/63 (6%)	1/11 (9%)	16/165 (10%)
Otro	13/91 (14%)	8/63 (13%)	1/11 (9%)	22/165 (13%)
No respondido	7/91 (8%)	5/63 (8%)	2/11 (18%)	14/165 (8%)
El mas alto nivel de educación				
Escuela primaria / secundaria	38/91 (42%)	32/63 (51%)	6/11 (55%)	76/165 (46%)
Terciario / Comercio	41/91 (45%)	20/63 (32%)	4/11 (36%)	65/165 (39%)
Otro	8/91 (9%)	8/63 (13%)	1/11 (9%)	17/165 (10%)
No respondido	4/91 (4%)	3/63 (5%)		7/165 (4%)
Ingreso				
<\$ 40 000	34/91 (37%)	32/63 (51%)	11/8 (73%)	74/165 (45%)
\$ 40.001 a \$ 80.000	30/91 (33%)	17/63 (27%)	1/11 (9%)	48/165 (29%)
> \$ 80 000	21/91 (23%)	9/63 (14%)	1/11 (9%)	31/165 (19%)
No respondido	6/91 (7%)	5/63 (8%)	1/11 (9%)	12/165 (7%)
CA125 en kU / L, media (DE)	(n = 90) 14,5 (5,5)	(n = 62) 12,7 (4,8)	(n = 11) 13,7 (6,3)	(n = 163) 13,8 (5,3)
HE4 en pmol / L, media (DE)	(n = 62) 61,5 (42,0)	(n = 40) 63,8 (28,1)	(n = 9) 89,6 (51,3)	(n = 111) 64,6 (38,8)

Los datos se presentan como n / N (%), (n) media (DE) o (n) mediana (IQR).

Abreviaturas: DIU-LNG, [dispositivo intrauterino de levonorgestrel](#) ; WL: pérdida de peso; M, [metformina](#) ; [EHA](#) , hiperplasia endometrial; [EAC](#), adenocarcinoma endometriode; IMC, índice de masa corporal (calculado como el peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado); CCI, índice de comobidez de Charlson; [ECOG](#), Grupo de Oncología Cooperativa del Este.

Tres de 165 pacientes expulsaron el DIU-LNG entre el inicio y los 3 meses (2 pacientes), o entre los 3 y 6 meses (1 paciente) y fueron retirados en esos momentos (Tabla S1). De 58 pacientes

asignados al azar a WL, 50 (86%) se registraron para Weight Watchers, y a los 6 meses asistieron 23 de 39 pacientes (60%). Para los participantes asignados al azar a M, 43 de 47 pacientes (91%) que comenzaron M con 14 días de referencia y 30 de 38 pacientes (79%) cumplieron a los 6 meses.

Después de agrupar para el análisis primario, 35 participantes fueron asignados al azar a OBS, 36 a WL y 47 a M. De estos, 33, 33 y 42 pacientes tenían una biopsia endometrial disponible a los 6 meses, respectivamente. Para 15 pacientes, los portaobjetos no estaban disponibles para la revisión histopatológica central. Para esos casos, el resultado de la patología informada por el sitio se utilizó para informar la adjudicación de la respuesta a la intervención.

Después de 6 meses de tratamiento, la tasa de pCR fue del 61% (20/33, IC del 95%: 42-77%) para OBS, 67% (22/33, IC del 95%: 48-82%) para WL, y 57% (24/42, IC del 95%: 41-72%) para M (Fig. 2). Los resultados en la población de sensibilidad fueron 61% para OBS, 67% para WL, 62% para M y 48% para M + WL. En los tres grupos de tratamiento, el pCR fue del 82% (41/50, IC del 95%: 69-91%) para EHA y del 43% (25/58, IC del 95%: 30-57%) para EAC (Tabla S2)

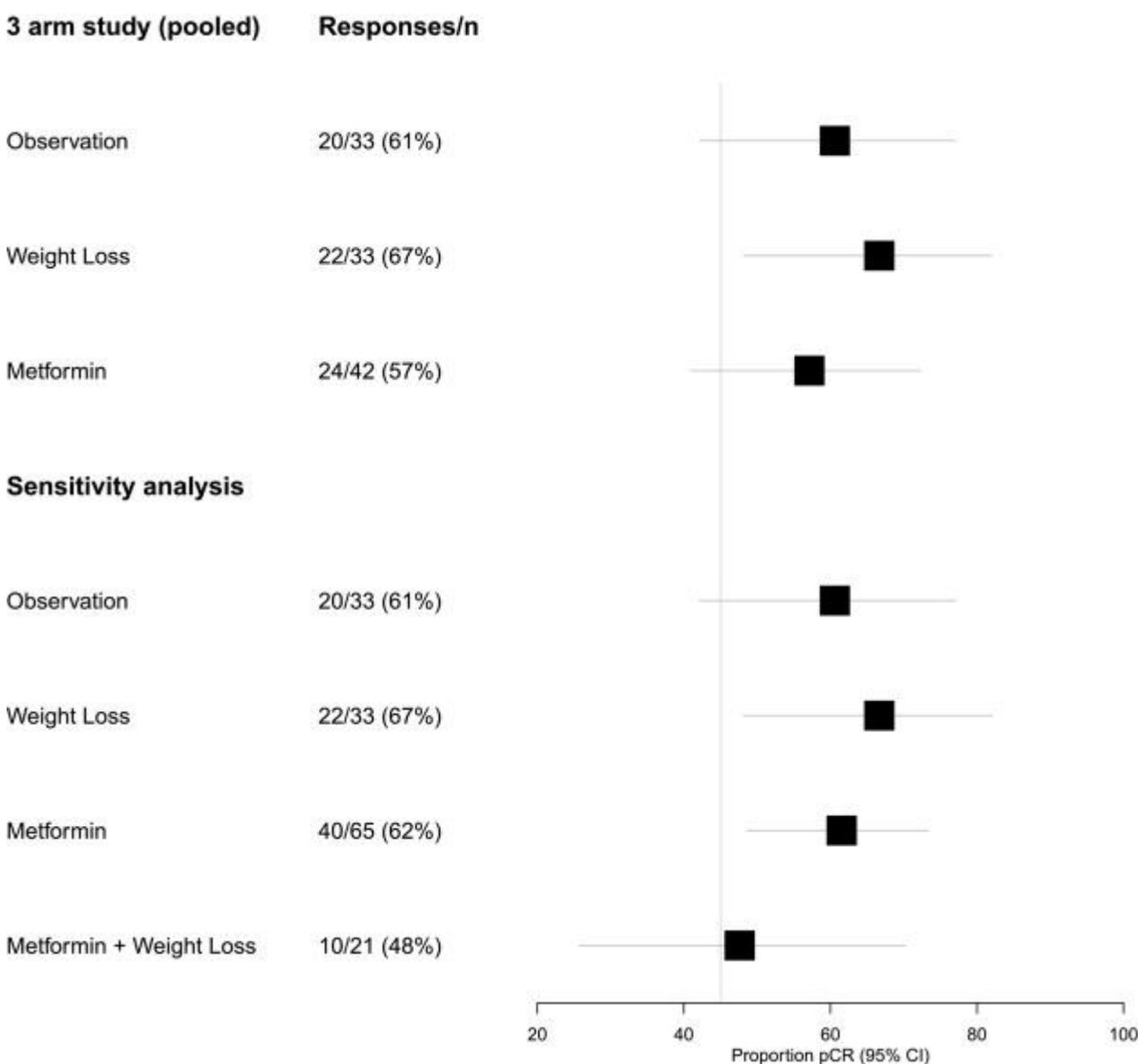


Figura 2. Diagrama de bosque para la tasa de respuesta patológica completa (pCR) y el IC del 95% por tratamiento para el análisis primario y de sensibilidad

En la Tabla S3 se presenta un desglose del estado de respuesta a los 3 meses y a los 6 meses para la población primaria y la Tabla S4 para la población sensible. Brevemente, las tasas de respuesta parcial y completa fueron generalmente más altas a los 6 meses que a los 3 meses, y en el estudio agrupado de 3 brazos, las tasas de progresión a los 6 meses parecieron más altas en los aleatorizados al brazo M (17%, 7/42).

Los pacientes de todos los grupos de intervención perdieron peso desde el inicio ([Tabla 2](#)), y los asignados al azar al brazo WL fueron los que más perdieron (8,2 kg). Se logró una pérdida de peso del 7% del peso corporal o más en 6/32 (19%), 8/32 (25%) y 6/38 (16%) de los pacientes en los grupos OBS, WL y M, respectivamente. La composición corporal por la población sensible se da en la Tabla S5.

Cuadro 2. Resumen de la composición corporal a lo largo del tiempo por población primaria.

	Estudio de 3 brazos (agrupado)			2 brazos: DIU-LNG vs DIU-LNG + WL		
	DIU-LNG	DIU-LNG + WL	DIU-LNG + M	DIU-LNG	DIU-LNG + WL	
Pacientes aleatorizados	35	36	47	25	22	
Peso						
Base	(n = 35) 126,5 (31,6)	(n = 36) 127,1 (22,1)	(n = 47) 126,9 (23,5)	(n = 25) 124,1 (21,2)	(n = 22) 135,9 (31,6)	
Tres meses	(n = 34) 124,6 (28,2)	(n = 33) 122,4 (19,4)	(n = 44) 125,4 (24,1)	(n = 24) 121,6 (22,5)	(n = 20) 132,8 (33,6)	
Seis meses	(n = 32) 121,2 (29,4)	(n = 32) 118,9 (18,4)	(n = 38) 123,1 (23,4)	(n = 23) 120,6 (22,7)	(n = 20) 130,2 (34,1)	
Cambio a 6 m de la línea de base	(n = 32) -4,7 (5,9)	(n = 32) -8,2 (11,5)	(n = 38) -3,4 (7,7)	(n = 23) -2,2 (4,6)	(n = 20) -6,3 (5,6)	
IMC						
Base	(n = 35) 47,2 (10,5)	(n = 36) 47,4 (9,3)	(n = 47) 47,4 (8,7)	(n = 25) 47,0 (8,5)	(n = 22) 50,7 (10,8)	
Tres meses	(n = 34) 46,4 (9,5)	(n = 33) 45,6 (8,1)	(n = 44) 46,9 (8,8)	(n = 24) 46,1 (8,7)	(n = 19) 49,9 (11,6)	
Seis meses	(n = 32) 45,1 (9,5)	(n = 32) 44,3 (7,7)	(n = 38) 46,1 (8,3)	(n = 23) 46,0 (9,1)	(n = 20) 48,8 (11,3)	
Cambio a 6 m de la línea de base	(n = 32) -1,7 (2,2)	(n = 32) -3,1 (4,5)	(n = 38) -1,2 (2,5)	(n = 23) -0,7 (1,7)	(n = 20) -2,4 (2,3)	
Circunferencia de la cintura						
Base	(n = 35) 128,2 (19,4)	(n = 30) 128,0 (15,6)	(n = 46) 128,4 (17,6)	(n = 24) 132,3 (17,1)	(n = 21) 135,2 (12,7)	
Tres meses	(n = 34) 127,5 (16,8)	(n = 28) 126,7 (13,9)	(n = 42) 127,6 (16,7)	(n = 23) 129,6 (17,5)	(n = 20) 131,4 (15,5)	
Seis meses	(n = 32) 124,9 (18,1)	(n = 27) 124,2 (13,0)	(n = 38) 127,4 (16,5)	(n = 23) 128,2 (17,9)	(n = 20) 130,8 (17,6)	
Cambio a 6 m de la línea de base	(n = 32) -3,1 (6,8)	(n = 26) -5,3 (7,1)	(n = 37) -1,9 (6,0)	(n = 22) -2,8 (8,2)	(n = 19) -4,0 (9,0)	
Circunferencia de la cadera						
Base	(n = 35) 143,9 (22,0)	(n = 30) 143,2 (17,3)	(n = 46) 143,2 (15,5)	(n = 24) 144,6 (17,1)	(n = 21) 150,3 (22,8)	
Tres meses	(n = 34) 142,9 (20,4)	(n = 28) 143,2 (15,9)	(n = 43) 143,8 (16,7)	(n = 23) 142,3 (16,2)	(n = 20) 149,0 (23,4)	
Seis meses	(n = 32) 141,2 (20,8)	(n = 27) 140,6 (14,8)	(n = 38) 144,8 (16,8)	(n = 23) 142,8 (17,7)	(n = 20) 146,5 (23,8)	

Estudio de 3 brazos (agrupado)			2 brazos: DIU-LNG vs DIU-LNG + WL		
DIU-LNG	DIU-LNG + WL	DIU-LNG + M	DIU-LNG	DIU-LNG + WL	
Cambio a 6 m de la línea de base	(n = 32) -2,9 (4,5)	(n = 26) -4,3 (6,5)	(n = 37) -0,0 (7,3)	(n = 22) -0,0 (7,4)	(n = 19) -3,6 (10,7)

Los datos se dan como (n = x) media (DE).

Abreviaturas: DIU-LNG, [dispositivo intrauterino de levonorgestrel](#) ; WL: pérdida de peso; M, [metformina](#) .

La incidencia de [EA](#) fue similar entre los [grupos de](#) tratamiento. Entre el inicio y los 3 meses, 5/165 (3%) pacientes desarrollaron un EA de Grado 3 y entre los 3 y 6 meses, 7/165 (4,2%) desarrollaron un EA de Grado 3 (Tabla S6). Los tipos de eventos observados durante el ensayo se dan en la Tabla S7. En general, se registraron un total de 19 EAG en 165 pacientes durante 6 meses.

Ninguno de los parámetros clínicos presentados en la [figura 3](#) , aparte de EAC vs EHA, fue identificado para predecir la pCR.

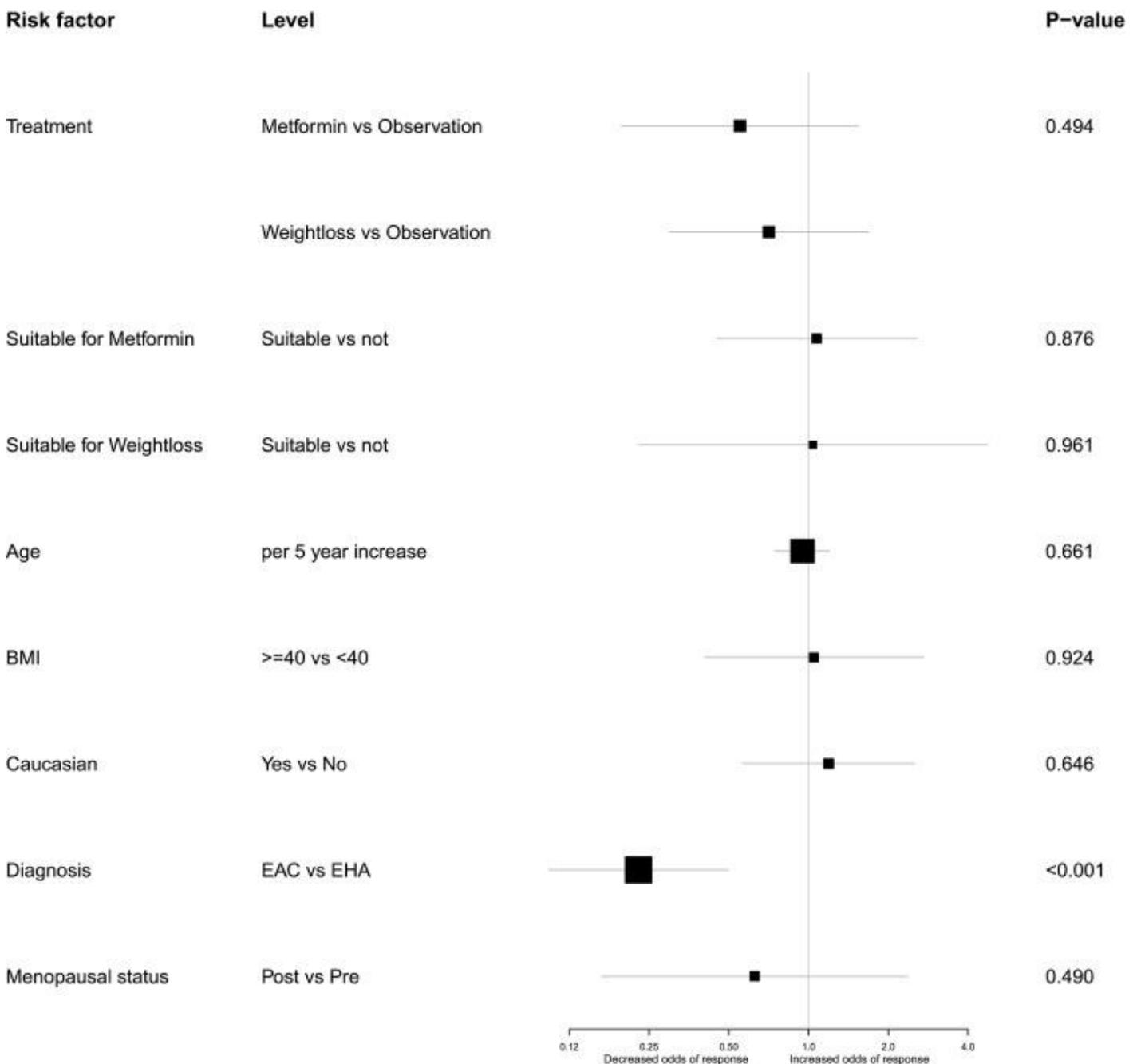


Figura 3. Diagrama de bosque de las razones de probabilidad y el IC del 95% para el efecto de los factores de riesgo en el análisis ajustado.

4. Discusión

En este ensayo aleatorizado de fase II, el pCR para OBS y WL fue alentadoramente alto en 61% y 67%, mientras que M logró el pCR más bajo con 57%. Las intervenciones provocaron una toxicidad mínima. Si bien los pacientes con EHA tenían más probabilidades de responder que los pacientes con EAC, no se identificaron otros parámetros clínicos para predecir la RCp. Un número cada vez mayor de pacientes diagnosticados con EAC no reciben un servicio óptimo de THBSO. En las mujeres jóvenes, conduce a la pérdida irrevocable de la capacidad de procrear; en mujeres de edad avanzada, con obesidad mórbida y multimórbidas, se asocia con un alto riesgo de conversión a cirugía abierta, EA relacionados con el procedimiento y un elevado uso de los servicios sanitarios [12]. La búsqueda de tratamientos no quirúrgicos de EAC ha sido declarada una prioridad por las partes interesadas, los contribuyentes y los consumidores de atención médica [[41] , [42] , [43]].

A pesar del uso regular de LNG para tratar la EAC, hasta hace poco no se disponía de una evaluación aleatoria sobre su eficacia. El ensayo feMMe se diseñó para determinar la utilidad del DIU-LNG solo o en combinación con WL o M, y la aleatorización es importante para minimizar el sesgo de selección de pacientes en el estudio y proporcionar estimaciones no sesgadas de las tasas de respuesta.

La mayor parte de la evidencia sobre la eficacia del DIU-LNG para tratar la CAE proviene de series retrospectivas [38 , 44], mientras que solo hay disponibles dos ensayos clínicos prospectivos [45 , 46]. Uno fue un ensayo multicéntrico de fase II no aleatorizado de 44 pacientes con CAE de grado 1 que fueron tratados con DIU-LNG más acetato de medroxiprogesterona oral (500 mg por día). De 35 pacientes evaluables, sólo 13 (37%) desarrollaron una respuesta completa a los 6 meses [45]. En un segundo ensayo clínico de fase II no aleatorizado de 21 pacientes con EAC de grado 1 y 36 pacientes con EHA, la tasa de respuesta global fue del 83% a los 12 meses (66,7% para EAC y 90,6% para EHA) en 47 pacientes evaluables [46]. Esta tasa fue más alta que en el ensayo feMMe, posiblemente porque incluía respuestas parciales (ensayo feMMe - respuesta completa) y se evaluó a los 12 meses (ensayo feMMe - 6 meses). Al igual que feMMe, el IMC no fue predictivo de la respuesta. Aunque ambos ensayos, y otro estudio observacional prospectivo que investigó el DIU-LNG en combinación con el tratamiento hormonal oral por Minig et al. [47] evaluaron la respuesta a los 12 meses, el criterio de valoración principal de seis meses del protocolo del ensayo feMMe fue más conservador en su intención.

En comparación con los ensayos anteriores, el ensayo feMMe es novedoso en su inclusión de un brazo de intervención WL. Un estudio de cohorte prospectivo anterior incluyó a 72 mujeres ($IMC > 40 \text{ kg} / \text{m}^2$) que planeaban someterse a cirugía bariátrica [48]. El muestreo endometrial reveló una prevalencia inesperadamente alta de EAC ($n = 4$) o EHA ($n = 6$). Después de la cirugía bariátrica, 5 de 6 mujeres con EAH lograron una RCp; en 3 de estas mujeres debido a WL solo, y en 2 debido a WL más LNG-DIU. Otros estudios que incluyeron mujeres en riesgo de EAC fueron estudios piloto pequeños o informaron tasas bajas de reclutamiento [[49] , [50] , [51] , [52]].

El ensayo feMMe se suma a las escasas pruebas sobre la eficacia de la metformina en la EAC [53]. Un ECA reciente [54] comparó la eficacia del acetato de megestrol oral (160 mg / día) frente al acetato de megestrol más metformina. De 125 pacientes elegibles, solo 23 tenían EAC y solo el 26% tenía un $IMC > 28 \text{ kg} / \text{m}^2$. En los grupos de acetato de megestrol versus acetato de megestrol más metformina, las tasas de pCR fueron 20% versus 39% (EHA) y 14% versus 22% (EAC), respectivamente. Kitson et al. [28] examinaron la eficacia antiproliferativa en un ECA multicéntrico que comparó metformina ($n = 45$) con placebo ($n = 43$). La expresión de Ki-67 no fue diferente entre los grupos. Sivalingam et al [55] sugirieron que la hipoxia y la hiperglucemia pueden provocar una falla en la respuesta a la metformina en la EAC.

El ensayo feMMe aplicó una metodología sólida para determinar estimaciones precisas de la eficacia del DIU-LNG. Curiosamente, las estimaciones de los metanálisis publicados

anteriormente, aunque limitados a pequeños estudios retrospectivos, fueron similares a las tasas de pCR detectadas aquí [38 , 44].

Como ECA de fase 2, el ensayo feMMe no tenía el poder estadístico formal para comparar los resultados de los grupos de tratamiento. Si bien diseñamos el ensayo feMMe originalmente como un ensayo de tres brazos, nos dimos cuenta de que un número considerable de pacientes que pensamos que se beneficiarían de él no eran elegibles. Algunos pacientes ya estaban tomando M; otros no eran elegibles para la intervención WL; y algunas mujeres jóvenes que deseaban tener fertilidad no cumplían con los criterios porque su IMC era inferior a los 30 kg / m² requeridos. Por esas razones, modificamos el protocolo para que los pacientes que no eran elegibles para uno de los tres brazos aún pudieran inscribirse. Los ensayos futuros deben considerar que la medicación concomitante también puede tener un impacto en los resultados del ensayo. La revisión histopatológica central fue valiosa y una fuerza distintiva del ensayo feMMe.

5. Conclusión

En resumen, el ensayo feMMe demuestra tasas de respuesta alentadoras para EHA y EAC tanto para LNG + WL (67%) como para LNG solo (61%). Se justifica la investigación futura para identificar predictores moleculares de respuesta al LNG [56].

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Fuente: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(21\)00089-5/pdf](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(21)00089-5/pdf)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825821000895>

Colaboradores

MJ, VG y AO: Conceptualización. MJ, KPR, VG, JEA, JLN y AO: Adquisición de financiación; Investigación; Metodología; Administración de proyecto; Supervisión. Redacción de fondos: borrador original. KPR, VG: Análisis formal. Todos los autores: Curaduría de datos; Escritura: revisión y edición.

Acceso, responsabilidad y análisis de datos

KPR tuvo acceso completo a todos los datos del estudio y asume la responsabilidad de la integridad de los datos y la precisión del análisis de datos.

Declaración de intercambio de datos

Después de la desidentificación, estarán disponibles los datos, incluidos los datos de participantes individuales desidentificados que subrayan los resultados informados en este artículo. El protocolo del estudio también estará disponible. Los datos estarán disponibles a partir de los 9 meses y finalizarán 36 meses después de la publicación del artículo para los investigadores cuyo uso propuesto de los datos haya sido aprobado por un comité de revisión independiente ("intermediario aprendido") y que propongan utilizar los datos de los participantes individuales para los metanálisis o estudios de métodos. Las propuestas deben dirigirse a ao@surgicalperformance.com. Para obtener acceso, los solicitantes de datos deberán firmar un acuerdo de acceso a los datos.

Divulgaciones

AO informa subvenciones, honorarios personales y otros fondos de SurgicalPerformance PTY LTD y subvenciones de Medtronic, que no están directamente relacionadas con el tema de este manuscrito. AO informa los honorarios de consultoría de Baxter Healthcare Australia y Nueva Zelanda y Astra Zeneca Australia, que no están directamente relacionados con el tema de este manuscrito. Además, AO tiene una marca registrada con licencia para SurgicalPerformance Pty Ltd. Todos los demás autores declaran que no tienen nada que revelar.

Presentaciones anteriores

Los resultados del estudio se presentaron en un foro virtual de consumidores el 12 de septiembre de 2020 organizado por el Centro de Queensland para la Investigación del Cáncer Ginecológico.

Fondos

La financiación se recibió de la Royal Brisbane and Women's Hospital Foundation , Cancer Australia ([APP1044900](#) , [APP1078121](#)), la Universidad de Queensland (Beca Académica Titular), Brisbane Lord Mayors Community Trust, Australia y Nueva Zelanda [Gynecological Oncology](#) Group (ANZGOG) y Cherish Fundación del Cáncer de la Mujer.

Agradecimientos

Los autores están profundamente agradecidos con los pacientes que se ofrecieron como voluntarios para participar en el ensayo feMMe. Agradecemos el aporte de Merran Williams, representante del consumidor en QCGC-Research por su asistencia en el desarrollo del protocolo y la preparación de material informativo para los pacientes. Agradecemos a la A / Prof Anna Hawkes que brindó su experiencia en el desarrollo del componente de pérdida de peso de este ensayo. También nos gustaría agradecer a los miembros del Comité Independiente de Monitoreo y Seguridad de Datos (IDSMC), incluidos Jeff Goh, David Belavy, Philip Chan, Rebecca Asher, Jacqui Keller, Anthony Hade y Karen Sanday. También agradecemos al numeroso personal del estudio, incluidos Trudi Cattle, Vanessa Taylor, Kerrie y Fiona Menzies. Agradecemos a [ANZGOG](#) por brindar asistencia con el diseño del ensayo, la promoción del ensayo y la redacción del manuscrito. Ensayo ANZGOG 1301.

Referencias

- [1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J. Clin.* 68 (6) (2018) 394–424, <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- [2] B. Trabert, N. Wentzensen, A.S. Felix, et al., Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the united states: a study in the SEER-medicare linked database, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 24 (1) (2015) 261–267, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0923>.
- [3] N.S. Nevadunsky, A. Van Arsdale, H.D. Strickler, et al., Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer, *Obstet. Gynecol.* 124 (2 PART 1) (2014).
- [4] K. Bhaskaran, I. Douglas, H. Forbes, et al., Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults, *Lancet* 384 (9945) (2014) 755–765, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60892-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60892-8).
- [5] P.M. Webb, Environmental (nongenetic) factors in gynecological cancers: update and future perspectives, *Future Oncol.* 11 (2) (2015) 295–307, <https://doi.org/10.2217/fon.14.142>.
- [6] American Cancer Society, Surgery for Endometrial Cancer, <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/treating/surgery.html> 2019 Accessed 12 Aug, 2020.
- [7] L.R. Duska, A. Garrett, B.R. Rueda, et al., Endometrial cancer in women 40 years old or younger, *Gynecol. Oncol.* 83 (2) (2001) 388–393, <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6434>.
- [8] E.R. Evans-Metcalf, S.E. Brooks, F.R. Reale, et al., Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer, *Obstet. Gynecol.* 91 (3) (1998) 349–354, [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00668-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00668-6).
- [9] N.K. Lee, M.K. Cheung, J.Y. Shin, et al., Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women, *Obstet. Gynecol.* 109 (3) (2007) 655–662, <https://doi.org/10.1097/01.Aog.0000255980.88205.15>.
- [10] E. Kalogera, S.C. Dowdy, J.N. Bakkum-Gamez, Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives, *Int. J. Women's Health* 6 (2014) 691–701, <https://doi.org/10.2147/IJWH.S47232>.
- [11] C.C. Gunderson, J. Java, K.N. Moore, et al., The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study, *Gynecol. Oncol.* 133 (1) (2014) 23–27, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.041>.

- [12] A. Obermair, D.J. Brennan, E. Baxter, et al., Surgical safety and personal costs in morbidly obese, multimorbid patients diagnosed with early-stage endometrial cancer M. Janda, K.P. Robledo, V. GebSKI et al. *Gynecologic Oncology* 161 (2021) 143–151 150 having a hysterectomy, *Gynecol. Oncol. Res. Pract.* 3 (2016) 1, <https://doi.org/10.1186/s40661-016-0023-8>.
- [13] A. Aloisi, J. Tseng, T. Kuhn, et al., Robotic surgery in the frail elderly: analysis of perioperative outcomes, *Ann. Surg. Oncol.* 27 (10) (2020) 3772–3780, <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08475-w>.
- [14] C.L. Creutzberg, H.C. Kitchener, M.J. Birrer, et al., Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Endometrial Cancer Clinical Trials Planning Meeting: taking endometrial cancer trials into the translational era, *Int. J. Gynecol. Cancer* 23 (8) (2013) 1528–1534, <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182a26edb>.
- [15] Y.L. Wan, R. Beverley-Stevenson, D. Carlisle, et al., Working together to shape the endometrial cancer research agenda: The top ten unanswered research questions, *Gynecol. Oncol.* 143 (2) (2016) 287–293, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.08.333>.
- [16] Kunos, et al., Corpus: Epithelial tumours, in: D. Chi, A. Berchuck, D. Dizon, C. Yashar (Eds.), *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 7th ed. Wolters Kluwer 2017, p. 522.
- [17] Network NCC, NCCN Guidelines: Endometrial Cancer, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#uterine 2019 Accessed 18 Sept, 2020.
- [18] R.F. Harrison, W. He, S. Fu, et al., National patterns of care and fertility outcomes for reproductive-aged women with endometrial cancer or atypical hyperplasia, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 221 (5) (2019) <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.029> 474. e471.
- [19] R.J. Dowling, M. Zakikhani, I.G. Fantus, et al., Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells, *Cancer Res.* 67 (22) (2007) 10804–10812, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-07-2310>.
- [20] V. Sivalingam, R. McVey, K. Gilmour, et al., A presurgical window-of-opportunity study of metformin in obesity-driven endometrial cancer, *Lancet* 385 (Suppl. 1) (2015) S90, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60405-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60405-6).
- [21] P.T. Soliman, Q. Zhang, R.R. Broaddus, et al., Prospective evaluation of the molecular effects of metformin on the endometrium in women with newly diagnosed endometrial cancer: A window of opportunity study, *Gynecol. Oncol.* 143 (3) (2016) 466–471, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.011>.
- [22] Z. Zhang, L. Dong, L. Sui, et al., Metformin reverses progesterin resistance in endometrial cancer cells by downregulating Glol expression, *Int. J. Gynecol. Cancer* 21 (2) (2011) 213–221, <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e318207dac7>.
- [23] E.M. Ko, P. Walter, A. Jackson, et al., Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer, *Gynecol. Oncol.* 132 (2) (2014) 438–442, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.11.021>.
- [24] N.S. Nevadunsky, A. Van Arsdale, H.D. Strickler, et al., Metformin use and endometrial cancer survival, *Gynecol. Oncol.* 132 (1) (2014) 236–240, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.10.026>.
- [25] M. Pollak, Metformin and other biguanides in oncology: advancing the research agenda, *Cancer Prev. Res. (Phila.)* 3 (9) (2010) 1060–1065, <https://doi.org/10.1158/1940-6207.Capr-10-0175>.
- [26] A.D. Tabrizi, M.S. Melli, M. Foroughi, et al., Antiproliferative effect of metformin on the endometrium—a clinical trial, *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 15 (23) (2014) 10067–10070, <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.23.10067>.
- [27] N.W. Bateman, P.N. Teng, E. Hope, et al., Jupiter microtubule-associated homolog 1 (JPT1): A predictive and pharmacodynamic biomarker of metformin response in endometrial cancers, *Cancer Med.* 9 (3) (2020) 1092–1103, <https://doi.org/10.1002/cam4.2729>.
- [28] S.J. Kitson, Z. Maskell, V.N. Sivalingam, et al., PRE-surgical metformin in uterine malignancy (PREMIUM): a multi-center, randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial, *Clin. Cancer Res.* 25 (8) (2019) 2424–2432, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-18-3339>.
- [29] E.S. LeBlanc, C.D. Patnode, E.M. Webber, et al., Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force, *JAMA.* 320 (11) (2018) 1172–1191, <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7777>.

- [30] C. Aubrey, K. Black, S. Campbell, et al., Endometrial cancer and bariatric surgery: A scoping review, *Surg. Obes. Relat. Dis.* 15 (3) (2019) 497–501, <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.12.003>.
- [31] S. Kitson, N. Ryan, M.L. MacKintosh, et al., Interventions for weight reduction in obesity to improve survival in women with endometrial cancer, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2 (2) (2018), Cd012513, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012513.pub2>.
- [32] J. Nicklin, M. Janda, V. GebSKI, et al., The utility of serum CA-125 in predicting extrauterine disease in apparent early-stage endometrial cancer, *Int. J. Cancer* 131 (4) (2012) 885–890, <https://doi.org/10.1002/ijc.26433>.
- [33] A.L. Hawkes, M. Quinn, V. GebSKI, et al., Improving treatment for obese women with early stage cancer of the uterus: rationale and design of the levonorgestrel intrauterine device ± metformin ± weight loss in endometrial cancer (feMME) trial, *Contemp. Clin. Trials*. 39 (1) (2014) 14–21, <https://doi.org/10.1016/j.cct.2014.06.014>.
- [34] S. Kondalsamy-Chennakesavan, M. Janda, V. GebSKI, et al., Risk factors to predict the incidence of surgical adverse events following open or laparoscopic surgery for apparent early stage endometrial cancer: results from a randomised controlled trial, *Eur. J. Cancer* 48 (14) (2012) 2155–2162, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.03.013>.
- [35] S.A. Jebb, A.L. Ahern, A.D. Olson, et al., Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial, *Lancet* 378 (9801) (2011) 1485–1492, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61344-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61344-5).
- [36] W.C. Knowler, E. Barrett-Connor, S.E. Fowler, et al., Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin, *N. Engl. J. Med.* 346 (6) (2002) 393–403, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.
- [37] L.J. Appel, Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial, *JAMA*. 289 (16) (2003) 2083–2093, <https://doi.org/10.1001/jama.289.16.2083>.
- [38] J. Baker, A. Obermair, V. GebSKI, et al., Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature, *Gynecol. Oncol.* 125 (1) (2012) 263–270, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.043>.
- [39] R. Simon, Optimal two-stage designs for phase II clinical trials, *Control. Clin. Trials* 10 (1) (1989) 1–10, [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90015-9).
- [40] R Core Team, The R Project for Statistical Computing, <https://www.r-project.org/> 2020 Accessed 18 Sept, 2020.
- [41] F. Bouwman, A. Smits, A. Lopes, et al., The impact of BMI on surgical complications and outcomes in endometrial cancer surgery—an institutional study and systematic review of the literature, *Gynecol. Oncol.* 139 (2) (2015) 369–376, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.09.020>.
- [42] M.A. Onstad, R.E. Schmandt, K.H. Lu, Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment, *J. Clin. Oncol.* 34 (35) (2016) 4225–4230, <https://doi.org/10.1200/jco.2016.69.4638>.
- [43] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Endometrial Cancer in Obese Women, https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientificimpact-papers/sip_32.pdf 2012 Accessed 23 Sept, 2020.
- [44] I.D. Gallos, J. Yap, M. Rajkhowa, et al., Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 207 (4) (2012) <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.011> 266.e261-212.
- [45] M.K. Kim, S.J. Seong, S.B. Kang, et al., Six months response rate of combined oral medroxyprogesterone/levonorgestrel-intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: a Korean Gynecologic-Oncology Group Study, *J. Gynecol. Oncol.* 30 (2) (2019), e47, <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e47>.
- [46] S.N. Westin, B. Fellman, C.C. Sun, et al., Prospective phase II trial of levonorgestrel intrauterine device: non-surgical approach for complex atypical hyperplasia and early endometrial cancer, *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2020) <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.032>.

- [47] L. Minig, D. Franchi, S. Boveri, et al., Progesterin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women, *Ann. Oncol.* 22 (3) (2011) 643–649, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq463>.
- [48] M.L. MacKintosh, A.E. Derbyshire, R.J. McVey, et al., The impact of obesity and bariatric surgery on circulating and tissue biomarkers of endometrial cancer risk, *Int. J. Cancer* 144 (3) (2019) 641–650, <https://doi.org/10.1002/ijc.31913>.
- [49] A.F. Haggerty, S. Huepenbecker, D.B. Sarwer, et al., The use of novel technology-based weight loss interventions for obese women with endometrial hyperplasia and cancer, *Gynecol. Oncol.* 140 (2) (2016) 239–244, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.11.033>.
- [50] M.L. McCarroll, S. Armbruster, H.E. Frasure, et al., Self-efficacy, quality of life, and weight loss in overweight/obese endometrial cancer survivors (SUCCEED): A randomized controlled trial, *Gynecol. Oncol.* 132 (2) (2014) 397–402, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.023>.
- [51] M.L. McCarroll, S. Armbruster, R.J. Pohle-Krauz, et al., Feasibility of a lifestyle intervention for overweight/obese endometrial and breast cancer survivors using an interactive mobile application, *Gynecol. Oncol.* 137 (3) (2015) 508–515, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.025>.
- [52] M.S. Yates, A.M. Coletta, Q. Zhang, et al., Prospective randomized biomarker study of metformin and lifestyle intervention for prevention in obese women at increased risk for endometrial cancer, *Cancer Prev. Res.* 11 (8) (2018) 477–490, <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0398>.
- [53] T.Y. Lee, U.E. Martinez-Outschoorn, R.J. Schilder, et al., Metformin as a therapeutic target in endometrial cancers, *Front. Oncol.* 8 (2018) 341, <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00341>.
- [54] B.Y. Yang, Y. Gulinazi, Y. Du, et al., Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial, *BJOG* 127 (7) (2020) 848–857, <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16108>.
- [55] V.N. Sivalingam, A. Latif, S. Kitson, et al., Hypoxia and hyperglycaemia determine why some endometrial tumours fail to respond to metformin, *Br. J. Cancer* 122 (1) (2020) 62–71, <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0627-y>.
- [56] H.J. MacKay, D.A. Levine, V.L. Bae-Jump, et al., Moving forward with actionable therapeutic targets and opportunities in endometrial cancer: NCI clinical trials planning meeting report on identifying key genes and molecular pathways for targeted endometrial cancer trials, *Oncotarget* 8 (48) (2017) 84579–84594, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1996>