

ENDOMETRİUM KANSERİNDE RADYOTERAPİ- KEMOTERAPİNİN ROLÜ: RANDOMİZE ÇALIŞMALAR EŞLİĞİNDE DEĞERLENDİRME

Dr. Zeynep Özşaran

ÖZET

Endometrium kanseri genellikle olguların erken evrede tanılması nedeniyle iyi prognoza sahiptir. Pelvik radyoterapi (RT) evre I olgularda oldukça yüksek lokal kontrol oranları sağlarken, sağkalım avantajı yoktur. Yüksek ve orta riskli endometrium kanserinde ise RT'nin yeri sınırlıdır. Geleneksel olarak bu olgularda RT kullanılmasına karşın 5 yıllık sağkalım oranları %80'lerin altında kalmaktadır. Bu yüksek riskli ve ileri evre olgularda tedavi başarısını arttırmak için adjuvan sistemik tedaviye ihtiyaç vardır.

Endometrium kanserinde eskiden gelen genel görüş kemoterapiye dirençli olduğu yönünde olsa da günümüzde bu düşünce değişime uğramıştır. Tamamlanmış ve yürümekte olan çalışmalar kemoterapi ve RT'nin birlikteliğini, yalnız kemoterapi ya radyoterapinin rolünü açıklamaktadır. Bu derlemede randomize çalışmalar ışığı altında endometrium kanserinde kemoterapi ve radyoterapinin yeri araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Endometrium Kanseri; Radyoterapi; Kemoterapi.

ABSTRACT

Endometrial cancer generally has a good prognosis because most cases are diagnosed in stage I. Pelvic radiotherapy (RT) for stage I endometrial cancer provides a highly significant improvement of local control, but without survival advantage. Use of adjuvant RT is limited to patients with high-intermediate or high risk factors. Despite a traditional generous use of adjuvant radiotherapy those patients have less than an %80 5 year overall survival. In those high-risk patients and locally advanced endometrial carcinomas there is a need for systemic adjuvant therapy.

Endometrial cancer has traditionally been thought to be a rather chemotherapy intensive tumour, but gradually this view has changed. Current ongoing trials are exploring the role of combined radiotherapy and chemotherapy, compared to chemotherapy or RT alone. This is a review of the randomised studies carried out on adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer.

Key Words: Endometrial Cancer; Radiotherapy; Chemotherapy.

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en fazla görülen jinekolojik malignitedir. Tüm dünyada 2008 yılı tahminlerine göre hemen hemen 300.000 kadın yeni tanı almış, 75.000 kadın ise bu tanı ile kaybedilmiştir (1). Olguların %80'i tanı anında erken evrededir ve genel olarak iyi prognoza sahiptir, ancak evre ilerledikçe sağkalım over kanserine benzer olmakta hatta daha da kötüleşmektedir. Esas tedavi total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO) dir. Pelvik paraaortik lenf adenektomi veya örnekleme konusunda tartışma olsa da yayınlanan 2 büyük randomize çalışmada özellikle erken evre olgularda sağkalım ve/veya hastalısız sağkalım üzerine katkısı gösterilmemiştir (2,3). Buna karşın yüksek riskli ve ileri evre olgularda lenf bezi metastaz görülme oranlarının artması, lenf bezi metastazının hastalığın prognozunu kötü yönde etkilemesi nedeniyle, lenfadenektomi genel durumu uygun tüm hastalarda önerilmektedir (1).

Adjuvan Tedavide Radyoterapinin Rolünü Değerlendiren Randomize Çalışmalar

Adjuvan tedavi kararı postoperatif patoloji sonucuna göre belirlenmektedir. Yaş, myometrial invazyon, histolojik derece, histolojik tip, istmus-serviks tutulumu, lenfovasküler alan tutulumu, lenf bezi metastazı, adneksial yayılım, peritoneal yayılım, genetik ve moleküler belirteçler ve hasta genel durumu önemli olup, olgular bu prognostik faktörlere göre risk gruplarına ayrılmışlardır. Düşük risk grubu FIGO 2009'a göre; evre IA, histolojik derece 1-2 olup bu grupta cerrahi sonrası takip ile 5 yıllık sağkalım oranları %95'lerdedir (4). Orta riskli grup ise evre IA histolojik derece 3 veya evre IB histolojik derece 1-2 olarak tanımlanmıştır ve 5 yıllık sağkalım oranı bu grup için %80-85 olarak bildirilmektedir. Orta riskli grup endometrium kanserli olgular için yapılmış olan 4 büyük randomize çalışmada postoperatif dönemde uygulanan eksternal radyoterapinin etkisi değerlendirilmiştir (5-8). Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma (PORTEC) çalışmasında 715 olgu değerlendirilmeye alınmış olup olgular evre I, derece 1-2 ve >%50 myometrial invazyon veya derece 2-3 ve <%50 myometrial invazyonu olan orta riskli gruptadır. Randomizasyon cerrahi sonrası takip veya eksternal radyoterapi (RT) (günlük 2 Gy fraksiyon dozunda toplam 46 Gy) şeklinde planlanmıştır. On yıllık takipte RT kolunda lokal-bölgesel yineleme %5,

takip kolunda %14 bulunmuş ($p<0.0001$), sağkalım farkı saptanmamıştır (%63-%73 $p=0.14$). Yineleme riskini en fazla etkileyen faktörler ise; histolojik derece 3, >%50 myometrial invazyon ve yaşın >60'ın üzerinde olması bulunmuştur (5). GOG 99 çalışmasında 392 olgu değerlendirilmeye alınmış, TAH+BSO ve lenfadenektomi sonrası takip ve 50.4 Gy eksternal RT kollarına randomizasyon yapılmıştır. Olguların histolojik derecesine bakılmaksızın evre IB, IC ve IIA tüm olgular çalışmaya alınmış ancak çalışma sonucunda özellikle yüksek histolojik dereceli, >%50 myometrial invazyonlu, 60 yaşın üzerinde ve lenfovasküler invazyonu olan olgularda yineleme riskinin fazla olduğu bu grup için takip kolunda 4 yıllık yineleme oranı %27 iken, RT kolunda %13 olduğu bildirilmiştir. GOG 99 çalışması lenfadenektomi yapılmasına rağmen yüksek riskli grupta yineleme riskinin fazla olduğunu göstermesi açısından önemlidir (6). ASTEC/EN5 çalışmasında evre I ve risk faktörü içeren (derece 3 veya >50 myometrial invazyon) 905 olgu RT ve takip kollarına randomize edilmiş, ancak takip kolundaki olguların %51'ine brakiterapi uygulanmıştır. Bu nedenle yineleme oranları kontrol grubunda diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuş, ancak eksternal RT'nin lokal kontrol açısından avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır (%6.1-%3.3 $p=0.02$) (8). Bütün bu randomize çalışmalardan çıkan sonuç; erken evre orta-yüksek riskli olgularda eksternal RT lokal kontrol oranlarını arttırmakta oldukça etkin bir tedavi olup sağkalıma katkısı yoktur. Derece 1-2 yan etki oranları PORTEC-1 çalışmasında %26 olarak bildirilmiş ve sıklıkla gastrointestinal toksisite olduğu saptanmıştır (9). Randomize çalışmaların ortak değerlendirilmesinde yinelemelerin %75'nin vajende lokalize olması ve brakiterapi uygulayarak daha az yan etki ile kontrol altına alınabileceği fikrinden yola çıkarak PORTEC-II çalışması başlatılmıştır (10). Bu çalışmaya orta-yüksek riskli evre I-II (>60 yaş, derece 1-2, >%50 invazyon veya derece 3, <%50 invazyon) 427 olgu dahil edilmiştir. Olgular TAH+BSO sonrası eksternal RT ve brakiterapi kollarına randomize edilmişlerdir. Beş yıl takipte lokal yineleme ($p=0.74$), hastalısız sağkalım ($p=0.74$) ve genel sağkalım ($p=0.57$) oranları arasında fark bulunmamış, buna karşın yaşam kalitesi değerlendirmesinde sosyal fonksiyonlar açısından (diare, tuvalette kalış süresi, gaita inkontinansı) yalnız brakiterapi avantajlı bulunmuştur ($p<0.002$).

Radyoterapi-Kemoterapinin Karşılaştırıldığı Randomize Çalışmalar

Özellikle yüksek riskli (FIGO 2009 evre IB- derece 3, evre II-III ve myometrial invazyonu olan seröz ve ya clear cell histoloji) olgularda uzak metastaz ve endometrial kansere bağlı ölüm oranlarının yüksek olması, araştırmacıları adjuvan kemoterapinin (KT) rolünü değerlendirmek üzere çalışmalar yapmaya yönlendirmiştir. Bu konuda yapılan ilk randomize çalışma GOG-34 çalışmasıdır. 1977-1987 yılları arasında evre I-III, yüksek risk faktörlerine sahip (>1/2 myometrial invazyon, servikal metastaz ve adneksial tutulum olan) endometrium kanseri tanılı 224 olgu cerrahi sonrası 50 Gy eksternal RT ve KT kollarına randomize edilmiş ancak çalışma erken kapatılmak zorunda kalmıştır. Sonuçta her iki grup arasında fark saptanmamış olsa da protokol hataları ve hasta takip-sizlikleri nedeniyle güvenilirliği olmayan bir çalışma olarak yorumlanmıştır (11). Daha güncel üç büyük randomize çalışmada RT ve KT karşılaştırılmıştır (12-15). Susumu ve ark.'nın çalışmasında (Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG)—2033), 1994-2000 yılları arasında 385 olgu değerlendirilmeye alınmış, çalışmaya alınma kriterleri olarak evre IC-IIIC, myoetrial invazyon >%50 kabul edilmiştir. TAH+BSO tüm olgularda uygulanmış, lenfadenektomi %96 oranında gerçekleştirilmiştir. Eksternal RT uygulanan kolda (45-50 Gy) olguların %3'üne braki-terapi eklenmiş, KT kolunda 3 veya daha fazla kür CAP (siklofosfamide, cisplatin,doxorubisin) verilmiştir. Olguların %99'u tedaviyi tamamlamış olup medyan takip 60 aydır. Derece 3-4 toksisite, KT kolunda %5, RT kolunda %2 olarak bulunmuş, tedaviye bağlı ölümle karşılaşmamıştır. Beş yıllık hastaliksız sağka- lım RT kolunda %84, KT kolunda %82 (p=0.72), 5 yıl-

lık genel sağkalım RT kolunda %85, KT kolunda %87 (p=0.28) olarak bulunmuştur. Ancak altgrup anali- zinde evre IC, >70 yaş ve derece III olan 120 olgu ay- rı değerlendirildiğinde hem hastaliksız sağkalım (%84-%66 p=0.024), hem genel sağkalım (%90-%74 p=0.006) KT uygulanan olgularda daha iyi bulun- muştur. İtalyan çalışması 1990-1997 yılları arasında düzenlenmiş, evre I-III yüksek riskli endometrium kanserli 340 olguyu içeren bir çalışma olup adjuvan KT (CAP) ve eksternal RT (45-50 Gy) karşılaştırılmış- tır. RT'ye bağlı derece 3 toksisite %23 oranında görül- müş (sıklıkla gastrointestinal), KT'ye bağlı %39 ola- rak bildirilmiş, tedaviye bağlı ölümle karşılaşılma- mıştır. Medyan 60 ay takip sonrası her iki tedavi ara- sında hastaliksız sağkalım (p=0.78) ve genel sağkalım (p=0.45) açısından fark saptanmamıştır. Araştırmacı- lar çalışma sonucunda iki tedavi şeklinin birlikte kul- lanımının değerlendirildiği çalışmalar yapılması ge- rekliğini vurgulamışlardır (13). GOG-122 çalışması evre III-IV endometrium kanseri tanılı 396 olgunun değerlendirildiği bir başka randomize çalışma olup bu çalışmada tüm abdomen radyoterapi ile KT karşı- laştırılmıştır. Çalışmaya TAH+BSO ve cerrahi evre- lendirme sonrası <2cm tümör kalan olgular alınmış, RT 30 Gy tüm batına uygulandıktan sonra 15 Gy pel- vik bölgeye boost şeklinde planlanmıştır. KT 7 kür AC (adriamisin, cisplatin) ve ardından 1 kür cisplatin şeklinde verilmiştir. Çalışma sonucunda hem hasta- lıksız hem genel sağkalım açısından KT kolu avantaj- lı bulunmuş. Ancak bu çalışma tüm batın RT uygu- lanmış olması, rezidü tümörün kaldığı olgular için verilen RT dozunun yetersiz olması nedeniyle çeşitli eleştiriler almıştır. Kemoterapi ve radyoterapinin kar- şılaştırıldığı randomize çalışmalar Tablo 1'de özetlen- miştir.

Tablo 1—Endometrium Kanseri Adjuvan KT +/- RT'nin Değerlendirildiği Randomize Çalışmalar

Çalışmacı	Hasta Sayısı ve Özellikleri	Randomizasyon	Pelvik Yineleme	Genel Sağkalım
Susumu ve ark.	385, evre I-III >%50 invazyon	Pelvik RT/KT (3xCAP)	%7-7 p>0.05	%85-87 p>%0.05
Maggi ve ark.	345, evre IB-II grade 3 evre III	Pelvik RT/KT (5x CAP)	%12-16 p>%0.05	%69-66 p>0.05
Randall ve ark.	396, evre III-IV (rezidüel tm<2 cm)	Tüm abdomen RT/KT (8xAP)	%13-18	%42-53 p<0.01
Morrow ve ark.	181, evre I-II %31 nod (+)	Pelvik RT/pelvik RT ve KT (6-8A)	p>0.05	p>0.05
Hogberg ve ark.	382, evre I-III, evre I seröz papiller	Pelvik RT/ pelvik RT ve KT (4xAP/TAC/TC/TEP)	p>0.05	%76-83 p>0.05

A:doxorubisin, AP:doxorubisin/cisplatin, CAP:siklofosamid/doxorubisin/cisplatin, CEP:siklofosamid/epirubisin/cisplatin, KT: kemoterapi, RT: radyote- rapi, TAP:paklitaxel, doxorubisin/cisplatin, TC:paklitaxel/cisplatin, TEP: paklitaxel, epirubisin/cisplatin.

Radyoterapi-Kemoterapinin Birlikte Kullanımının Değerlendirildiği Randomize Çalışmalar

Kemoterapi ve radyoterapinin karşılaştırıldığı çalışmaların ardından birlikte kullanımının etkisini değerlendirmek amacıyla Nordic Society of Gynaecologic Oncology (NSGO) ve European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) tarafından düzenlenen randomize çalışmada (NSGO-EC-9501/EORTC-55991) 382 olgu adjuvan RT ve RT+KT kollarına randomize edilmiştir. Çalışmaya evre I,II,III-I olgular dahil edilmiş, paraaortik lenf bezi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Eksternal RT>44 Gy uygulanmış, kemoterapi (2004 yılına kadar;4 kür cisplatin-doxorubisin), RT öncesi ya da sonrası verilmiştir. Takip eden yıllarda farklı KT rejimleri kullanılmıştır (paklitaxel, epirubisin veya paklitaksel, karboplatin). Medyan takip 4 yıl olup çalışma sonucu hastalıksız sağkalım kombine kolda yalnız radyoterapiye göre üstün bulunmuş ($p=0.03$), genel sağkalım sonuçları açısından 2 grup arasında fark saptanmamıştır ($p=0.08$) (15). Mario Negri Institute (MaNGO) 1996 yılında endometrium kanserinde adjuvan tedavinin yerine değerlendirmek amacıyla ILIAD-III çalışmasını başlatmış, benzer şekilde yalnız RT ile KT ve RT'nin birlikte kullanımının etkisi araştırılmıştır. Hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır (16). Ancak MaNGO ILIAD-III ve NSGO-EC-9501/EORTC 55991 çalışmalarının birlikte değerlendirilmesinde (634 olgu), hem hastalıksız sağkalım ($p=0.009$), hem kansere bağlı sağkalım ($p=0.01$) açısından kombine tedavinin üstün olduğu görülmüş, genel sağkalımda da anlamlılığa yaklaştığı bildirilmiştir ($p=0.07$). Aynı çalışmada özellikle endometrioid karsinom histolojine sahip alt grup değerlendirildiğinde (384 olgu), hem genel, hem de hastalıksız sağkalım açısından RT+KT uygulamasının (sırasıyla $p=0.05$, $p=0.005$) avantajlı olduğu ortaya konmuştur (17).

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) radyoterapi ve kemoterapinin eşzamanlı kullanıldığı pilot çalışmalarında (RTOG-9708), >50 invazyonu olan, histolojik derece 2,3, servikal stromal invazyon ve pelviste sınırlı ektrauterin hastalığı olan endometrium kanserli olguları değerlendirmeye almış, RT 45 Gy 25 fraksiyonda olacak şekilde uygulanmıştır. RT süresince 1. ve 28. günlerde cisplatin (50 mg/m²) eşzamanlı uygulanmış ardından 4 haftada bir, toplam 4 kür cisplatin (50 mg/m²) ve paclitaxel (175 mg/m²) verilmiş-

tir (18). Çalışma sonucunda bu uygulamanın hasta açısından tolerabl olması yanısıra lokal bölgesel kontrol oranlarını yükselttiği bildirilmiş ve randomize çalışmalarla test edilmesi gerekliliği vurgulanmıştır.

Yürümekte Olan Randomize Çalışmalar

Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma (PORTEC) grubunun başlattığı PORTEC -3 çalışması eşzamanlı radyokemoterapinin etkinliğini değerlendirmek amaçlı düzenlenmiş bir randomize çalışmadır. Hasta alım kriterleri: evre IB, grade 3 ve lenfovasküler invazyon varlığı, evre IC-IIA grade 3, evre IIB,IIIA veya IIIC herhangi bir grade (ancak evre IIIA olup sadece peritoneal sıvı (+) ise grade 3 olmalı) veya evre IB-III hastalık seröz-clear cell histoloji. Tüm olgulara TAH+BSO uygulanmış olacak, lenfadenektomi ve cerrahi evrelendirilme ise uygun olgularda yapılacak ve rezidü tümörü olan olgular çalışma dışı bırakılacak şekilde planlanmıştır. Deneysel kol, 50 Gy eksternal radyoterapi yanısıra 1. ve 22. günlerde 2 kür cisplatin ardından 4 kür paclitaxel -cisplatin kombinasyonu olarak düzenlenmiş, diğer kolda eksternal RT ile karşılaştırılması hedeflenmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası 5 yıl hastalıksız-genel sağkalım, sekonder sonlanım noktası ise yaşam kalitesi, tedaviye bağlı komplikasyonlar, vajinal , pelvik ve uzak organ metastazlarının değerlendirilmesidir (19). Benzer şekilde düzenlenen GOG-249 çalışmasında evreI-II yüksek risk endometrium kanseri tanılı olgular yalnız RT ile 3 kür paclitaxel-carboplatin ve brakiterapi kollarına randomize edilmişlerdir. Yürümekte olan bir diğer çalışma ise yalnız KT ile RT+RT'nin karşılaştırıldığı GOG-258 randomize çalışmasıdır (20). Bu çalışmada evre III-IV endometrium kanserli olguda bir kolda RT-KT (2 kür RT sırasında ve takiben 4 kür olacak şekilde) diğer kolda ise 6 kür KT (paclitaxel-cisplatin) uygulanması hedeflenmiştir (20). Yürümekte olan radyoterapi-kemoterapi çalışmaları Tablo 2' de gösterilmiştir.

Sonuç olarak; yapılan randomize çalışmalar yüksek riskli endometrium kanserinin tedavisinde özellikle radyoterapi ve kemoterapinin birlikte kullanımının tek başına radyoterapiye göre daha etkin olduğunu göstermiştir. Buna karşın yalnız kemoterapi uygulamasının kombine tedavi kadar etkin olup olmadığı hakkında bilgi verecek randomize çalışma yoktur. Halen yürümekte olan çalışmaların sonuçları bize bu konuda ışık tutacaktır. Çalışma sonuçlarını değerlen-

Tablo 2—Yürümekte Olan Çalışmalar

Çalışma	Hasta Sayısı ve Özellikleri	Randomizasyon	Ocak 2011 Hasta Sayısı
PORTEC-3	670 evre I-III Yüksek riskli/seröz vs	Pelvik RT/RT-KT (2 xC ve 4xTC)	300
GOG-249	562 evre I-II yüksek riskli veya seröz vs	Pelvik RT/Vajinal RT-KT (3xTC)	175
GOG-258	804 evre III-IV	RT-KT (2xC RT süresince ve 4xTC)/KT (6xTC)	132

KT: kemoterapi, RT: radyoterapi, C:cisplatin, TC:paclitaxel/carboplatin.

dirirken tedavi yaklaşımlarının yalnız sağkalım, hastaliksız sağkalım ve lokal kontrole katkısı değil, aynı zamanda yaşam kalitesi üzerine etkisi de gözardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

- Hogberg T. What is the Role of Chemotherapy in Endometrial Cancer. *Curr Oncol Rep* 2011;13:433-441.
- Kitchener H, Swart AM, Qian Q et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC TRIAL): a randomised study. *Lancet* 2001;373:125-136.
- Benedetti PP, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early stage endometrial carcinoma: randomised clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-17016.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105: 103-104.
- Cruetzberg CI, van Putten WI, Koper PC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC study group. *Postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma. Lancet* 2000;355:1404-1411.
- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynaecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-751.
- Aalders J, Abeler V, Kolstad P et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56:419-427.
- Blafe P, Swart AM, Orton J et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137-146.
- Scholten AN, van Putten WL, Beerman H et al. Postoperative radiotherapy for stage I endometrial carcinoma: long term outcome of the randomised PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:834-838.
- Nout RA, Smit VTHB, Putter H et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for endometrial cancer: first results of the randomized (PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3547-3456.
- Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II; a Gynaecologic Oncology Group study. *Gynaecol Oncol* 1990;36 (2):166-177.
- Susumu N, Sagae S, Udagawa Y et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate and high risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynaecol Oncol* 2008;108:226-233.
- Maggi R, Lissoni A, Spina F et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006;95 (3): 266-271.
- Randal ME, Filiaci VL, Muss H et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynaecologic Oncology group study. *J Clin Oncol* 2006;24 (1):36-44.
- Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G et al. A randomized phase III study on adjuvant treatment with radiation (RT) +/- chemotherapy (CT) in early stage high risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol* 2007;25 (18S) 8abstract 5503).
- Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G et al. Modified radical hysterectomy versus extrafacial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIAD randomized study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3431-3441.
- Hogberg T, Signorelli M, Oliveira CF et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endomet-

- rial cancer-Results from two randomized studies. *Europe J of Cancer* 2010;46:2422-2431.
18. Greven K, Winter K, Underhill K et al. Final analysis of RTOG: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:155-159.
 19. National cancer Institute. PORTEC 3. Available from: <http://www.cancer.gov/search/viewClinicalTrials.aspx?cdrid=521447protocolsearchid=42060996version=healthprofessional;2006>.
 20. Creutzberg CL, Nout RA. The role of radiotherapy in endometrial cancer: Currents evidence and trends. *Curr Oncol Rep* 2011;13:472-478.