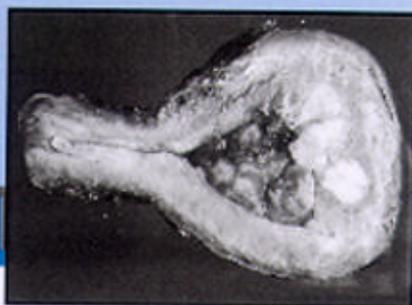




Osakidetza
Servicio vasco de salud

Hospital
Donostia
Ospitalea

protocolo



Diagnóstico y tratamiento del carcinoma de endometrio

Hospital Donostia



**Protocolo de diagnóstico y
tratamiento del
carcinoma de endometrio**

ÍNDICE

1. Introducción	5
2. Estadiaje	6
3. Diagnóstico	8
4. Protocolo anatomopatológico	9
5 Tratamiento	16
6. Seguimiento	22
7. Tratamiento de las recidivas	24
8. Esquema de tratamiento loco-regional por grupos de riesgo	25
9. Bibliografía	26

1. INTRODUCCIÓN

El tumor maligno de cuerpo de útero (epiteliales), también conocido como carcinoma de endometrio (CIE-O 182), es el más frecuente del aparato genital femenino. Los 711 casos nuevos diagnosticados durante el periodo 1987-1991, representan algo más del 5% cáncer femenino en la Comunidad Autónoma del País Vasco (tasa media cruda del 13, 2/100.000). El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma endometrioide típico (73,4%). En el Hospital Donostia se diagnosticaron 50 y 39 casos en 1997 y 1998 representando el 7,2 y 5,7% respectivamente (2º tumor en la mujer).

El cáncer de endometrio afecta sobre todo a mujeres postmenopáusicas (mujeres con lesiones de alto riesgo como grado 3 o carcinoma seroso papilar o de células claras, tienden a ser algo mayores que el resto de los casos).

El endometrio normal es un tejido hormonosensible en el que se produce un crecimiento celular y proliferación glandular con la estimulación estrogénica que es cíclicamente balanceada con los efectos madurativos de los progestágenos. Una proliferación anormal y transformación neoplásica del endometrio se ha asociado a una exposición crónica (sin oposición de progestágenos) a la estimulación estrogénica (esto no parece estar relacionado con los casos de carcinoma seroso-papilar y de células claras), así se consideran factores de riesgo los tratamientos con estrógenos (sin progestágenos), períodos extensos de anovulación, obesidad mórbida, etc.

En la mayoría de los casos el crecimiento inicial del tumor tiende a formar masas polipoideas en la cavidad uterina conteniendo áreas de necrosis superficial. La metrorragia postmenopáusica es el síntoma más importante en el 90% de los casos (esto permite un diagnóstico en fases iniciales en muchos casos).

El tratamiento del carcinoma de endometrio es básicamente quirúrgico, por lo que la primera maniobra es la cirugía (la histerectomía como estadiaje quirúrgico), añadiéndose otros tratamientos en función de los factores de riesgo asociados que se presenten.

Este protocolo se ha realizado de forma consensuada entre las distintas especialidades que intervienen en el diagnóstico y tratamiento de las pacientes con cáncer de endometrio y que participan habitualmente en el Comité de Ginecología del Hospital Donostia.

2. ESTADIAJE

Estadios FIGO

IA	Tumor limitado al endometrio
IB	Invasión de <1/2 de miometrio
IC	Invasión de >1/2 de miometrio
IIA	Endocervix glandular afectado
IIB	Invasión de estroma cervical
IIIA	Tumor afecta serosa y/o anejos y/o citología peritoneal positiva
IIIB	Metástasis vaginal
IIIC	Metástasis en linfáticos pélvicos y/o paraaórticos
IVA	Tumor invade vejiga y/o mucosa intestinal
IVB	Metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos intra-abdominales y/o inguinales.

Correlación estadijes

TNM	Cuerpo uterino	FIGO	AJCC/UICC
Tis	<i>In situ</i>	0	0
T1	Limitado al cuerpo	I	
T1a	Endometrio	IA	IA
T1b	< 1/2 miometrio	IB	IB
T1c	> 1/2 miometrio	IC	IC
T2	Extensión al cuello	II	
T2a	Sólo glandular cervical	IIA	IIA
T2b	Estromal cervical	IIB	IIB
T3 y/o N1	Local y/o regional como se especifica a continuación	III	
T3a	Serosa/anejos/citología peritoneal positiva	IIIA	IIIA
T3b	Afectación vaginal	IIIB	IIIB
N1	Metástasis ganglionar regional	IIIC	IIIC
T4	Mucosa vesical/intestinal	IVA	IVA
M1	Metástasis a distancia	IVB	IVB

3. DIAGNÓSTICO

- 1) Historia Clínica y Exploración física.
 - a Antecedentes clínicos y gineco-obstétricos
 - a Antecedentes familiares
 - a Constatar fecha de primer síntoma y cuál fue
 - a Antecedentes de tratamiento hormonal (antiestrógenos, terapia hormonal sustitutiva...)
 - a Sintomatología actual
 - a Exploración
- 2) Ecografía pélvica (con sonda vaginal)
- 3) Histeroscopia con biopsia
 - a Describir lesiones sospechosas y situación
 - a Estado del canal endocervical
 - a Especificar localizaciones de las que se toma biopsia (cavidad o canal)
- 4) Analítica general
 - a Hemograma
 - a Bioquímica con FA, LDH, pruebas hepáticas, función renal, glucemia y CA 125
- 5) Rx Tórax y Lateral
- 6) CT abdomino-pélvico. Se realizará en los casos de sospecha de enfermedad extra-uterina.
- 7) Otras exploraciones como el enema opaco, urografías, etc.. se orientarán por la clínica.
- 8) Se aconseja realizar RMN o al menos CT a las pacientes no operables (para determinación de volúmenes de irradiación).

4. PROTOCOLO ANATOMOPATOLÓGICO

Tipo histológico del carcinoma de endometrio

Según la clasificación de la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos y la Organización Mundial de la Salud (ISGP/WHO).

1. Adenocarcinoma endometroide:

- w Típico
- w Secretor
- w Ciliado
- w Con diferenciación escamosa:
 - Adenoacantoma
 - Carcinoma adenoescamoso

2. Adenocarcinoma seroso

3. Adenocarcinoma de célula clara

4. Adenocarcinoma mucinoso

5. Carcinoma escamoso puro

6. Carcinoma mixto:

- w La tumoración debe de contener un segundo tipo de tumor que represente más del 10% del total.
- w Se debe de especificar el % de cada tipo tumoral.

7. Carcinoma indiferenciado:

Incluyendo al tumor de célula pequeña tipo Oat-Cell.

Grado histológico

Según la clasificación de la FIGO (Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras).

GRADO 1: Un 5% del tumor está constituido por áreas sólidas no escamosas.

GRADO 2: De un 6% a un 50% del tumor está constituido por áreas sólidas no escamosas.

GRADO 3: Más del 50% del tumor está constituido por áreas sólidas no escamosas.

Si la atipia citológica excede la esperada para el grado arquitectónico, se incrementa el grado un punto.

Los carcinomas serosos, de células claras, indiferenciados, escamosos puros, son de alto grado y no se gradúan.

Estudio anatomopatológico del carcinoma de endometrio

BIOPSIA

Para una buena relación clínico-patológica es necesaria una buena información clínica.

Información clínica:

- w Identificación de la paciente: nombre, edad, nº de Historia Clínica.
- w Responsable médico.
- w Fecha de la obtención de la biopsia.
- w Historia menstrual: FUR y FM.
- w Diagnósticos previos.
- w Tratamiento: hormonas exógenas, incluyendo tipo y duración.
- w Diagnóstico clínico.
- w Tipo de procedimiento: biopsia, con sonda, legrado, polipectomía.
- w Lugar de la toma.

Examen macroscópico:

- w Dimensiones del material recibido (si son múltiples fragmentos se miden en conjunto).
- w Tumor si es visible:
 - Tamaño
 - Características

Examen microscópico:

- w Material adecuado o no: escaso, superficial, istmo, endocérvix...
- w Tumor
 - Tipo histológico
 - Grado
- w Hallazgos patológicos en el endometrio no tumoral si existiese:
 - Hiperplasia
 - Metaplasia

EXAMEN INTRAOPERATORIO

Se realizará estudio intraoperatorio de la pieza de histerectomía para evaluar la profundidad de la invasión miometrial (más o menos del 50% del espesor miometrial) y la extensión a canal cervical, así como -si es posible el grado histológico- para poder plantear o no la necesidad de linfadenectomía (ver apartado 5.1d).

Se recomienda remitir la pieza de histerectomía cerrada al Servicio de Anatomía Patológica.

HISTERECTOMÍA

Información clínica: Igual que la biopsia.

Examen macroscópico:

Tipo de intervención:

w Útero: - Tamaño.

- Peso y forma.
- Estado de la serosa.
- Margen de resección.

w Tumor: - Localización.

- Tamaño (tres dimensiones).
- Aspecto tumoral: color, papilar, polipoide, difuso, necrosis, hemorragia.
- Extensión:
 - 4 Limitado a endometrio.
 - 4 Infiltra más o menos del 50% de miometrio.
 - 4 Espesor en milímetros del miometrio.
 - 4 Espesor en milímetros de la infiltración miometrial.

w Endometrio no tumoral:

- Grosor.
- Otras lesiones.

w Miometrio: Otras lesiones.

w Trompas y ovarios:

- Tamaño.
- Descripción de lesiones si las hubiera.

- w Linfadenectomía:
 - Nº de ganglios.
 - Tamaño del mayor.

Secciones para estudio histológico:

- w Carcinoma incluyendo secciones que demuestren:
 - Máxima infiltración de miometrio.
 - Distancia a la serosa.
 - Interfase con endometrio/miometrio no tumoral.
 - Extensión del tumor en su nivel más inferior.
- w Endometrio y miometrio no tumorales
- w Cérvix: endo y exocérvix
- w Márgenes de resección:
 - Cervical o vaginal.
 - Parametrios.
- w Secciones de ovarios y trompas
- w Ganglios: secciones de cada uno aislados.

Cuando no se identifique tumor macroscópicamente, muestrear completamente el endometrio, realizando bloques seriados transversos paralelos de cada una de las caras uterinas.

Uno de los bloques debe de ser completo desde la superficie a la serosa.

Una sección en fresco de carcinoma para congelación y crear un banco de tumores.

Examen microscópico:

w Útero: - Tumor:

4 Tipo histológico

4 Grado histológico

4 Tamaño (tres dimensiones)

4 Invasión miometrial:

más o menos del 50% del miometrio

4 Invasión de la serosa

4 Invasión vascular

4 Invasión cervical: glandular /estromal

- Otras lesiones de endometrio:

4 Hiperplasia (tipo); carcinoma intraepitelial

- Otras lesiones de miometrio:

4 Adenomiosis con o sin tumor(la extensión de tumor en adenomiosis no se considera invasión miometrial).

4 Miomas

- Márgenes:

4 Cervical o vaginal

4 Parametrios

- Estudios adicionales:

4 Marcadores hormonales (estrógeno-progesterona)

w Anejos

- Afectación tumoral del ovario: determinar si es extensión directa, metastásica o sincrónica (en caso de considerarse afectación sincrónica cumplimentar el protocolo de diagnóstico de tumores ováricos).
- Otras lesiones.

w Linfadenectomía:

- Nº de ganglios
- Nº de ganglios afectados
- Otros hallazgos

5. TRATAMIENTO

CIRUGÍA

Como se ha indicado en la introducción el tratamiento fundamental del adenocarcinoma de endometrio es quirúrgico.

Se realizará en todos los casos tributarios de cirugía (todos salvo los estadios III B y IV) y no presenten contraindicaciones médicas.

La técnica será la siguiente:

- a) Lavado peritoneal.
- b) Exploración de cavidad abdominal con biopsia de lesiones sospechosas.
- c) Histerectomía total extrafascial y doble anexectomía en bloque.
- d) Linfadenectomía de paraaórticos (o muestreo a lo largo de ilíacos comunes, porción inferior de aorta y vena cava inferior) en caso de:
 - 1 Invasión de > 1/2 de miometrio
 - 1 Afectación de istmo-cérvix
 - 1 Afectación extrauterina.
 - 1 Ganglios sospechosos por aspecto y tamaño (se realizaría además linfadenectomía pélvica).
 - 1 Tumor > de 2 centímetros.
 - 1 En los Tumores con grado histológico III y células claras o indiferenciado.
- e) Se realizará cirugía similar a la neo de ovario incluyendo omentectomía en caso de tipo histológico de seroso-papilar
- f) En caso de obesidad importante se valorará histerectomía y doble anexectomía por vía vaginal.

RADIOTERAPIA

La aportación más importante de la radioterapia postoperatoria es la reducción de recidivas locales y regionales. Por lo tanto, su indicación se realizará según el nivel de riesgo de recidiva que se establezca. La selección de tratamiento radioterápico se determina por factores histopatológicos como el grado, invasión miometrial, afectación de ganglios linfáticos, tamaño tumoral y su situación, así como se considerará la comorbilidad asociada que puede inducir una mayor morbilidad radio-inducida.

Las pacientes que no son candidatas a cirugía (obesidad mórbida u otras razones médicas) serán tratadas con radioterapia radical.

Radioterapia postoperatoria

Las indicaciones se establecen según el nivel de riesgo de recidiva local y regional (esquema VIII esquema de tratamiento loco-regional por grupos de riesgo). La técnica consistirá en:

Radioterapia externa:

- 1 Pélvica: Técnica de caja con conformación de 4 campos, de modo que se incluya el lecho tumoral y tercio superior de vagina y las cadenas ganglionares linfáticas pélvicas (ilíacas comunes, ilíacas externas, hipogástricas y ganglios obturadores) excluyendo la mayor parte de intestino, entre la que se encuentra la parte posterior de recto. Se utilizarán fotones de acelerador lineal de alta energía, a 180-200 cGy sesión, 5 sesiones semana, hasta completar una dosis total de 45-50 Gy.
- 1 Paraaórtica: Técnica de 2 campos AP-PA que incluyan cadenas ganglionares paraaórticas, a 180-200 cGy sesión, 5 sesiones semana, hasta completar una dosis de 45-50 Gy.

Radioterapia intracavitaria: (se realizará en centro concertado)

Técnica de alta tasa de dosis sobre cúpula vaginal de forma homogénea, (2 fracciones semana, isodosis en no más de 3 cm superiores de vagina).

- 1 Estadio IA G1, 2, IB G1 : No Rt
- 1 Estadio IA G3, IB G2 (sólo si tumores difusos, extensos y próximos a istmo), IIA G1,2
6 x 450 cGy (equiv. de 36,6Gy para efectos agudos y 40,8Gy para crónicos)
- 1 Estadio IB G3 IC G1,2,3 IIA G3 y IIB G1,2,3
Rt externa
4x 400 cGy (equiv. de 21Gy para efectos agudos y 23Gy para crónicos)
- 1 Estadio IIIA, G1,2,3
Rt externa
5 x 400 cGy (equiv. de 26,2Gy para efectos agudos y 28,5Gy para crónicos)
- 1 Estadio IIIB, G1,2,3
Rt externa
6 x 450 cGy (equiv. de 36,6Gy para efectos agudos y 40,8Gy para crónicos)

Radioterapia Radical

En casos inoperables se indicará radioterapia radical adaptando la dosis y el fraccionamiento al estadio que se establezca. En general la técnica consistirá en:

Radioterapia externa:

- 1 Pélvica: Técnica de caja con conformación de 4 campos, de modo que se incluya el lecho tumoral y tercio superior de vagina y las cadenas ganglionares linfáticas pélvicas (ilíacas comunes, ilíacas externas,

hipogástricas y ganglios obturadores) excluyendo la mayor parte de intestino, entre la que se encuentra la parte posterior de recto. Se utilizarán fotones de acelerador lineal de alta energía, a 180-200 cGy sesión, 5 sesiones semana, hasta completar una dosis total de 30-50 Gy (Se adaptará la dosis total según la dosis y fraccionamiento de Rt intracavitaria y la afectación tumoral de cada paciente, por ejemplo si hay afectación parametrial, etc.).

Radioterapia intracavitaria: (se realizará en centro concertado)

Técnica de alta tasa tanto endouterina como endovaginal, según estadios.

Por estadios (no operables) se considera razonable las siguientes indicaciones:

Tabla de equivalencia de dosis aceptando α/β de 10 para efectos agudos y α/β de 2,5 para efectos crónicos. *El máximo tejido posible de vejiga y recto no incluir en la isodosis del 80%.*

- ¹ Estadio IA G1,2
6 x 650 cGy (equiv. de 60Gy para efectos agudos y 76Gy para crónicos)
- ¹ Estadio IA G3, IB G1
6 x 700 cGy (equiv. de 66Gy para efectos agudos y 86Gy para crónicos)
- ¹ Estadio IB G2,3 IC G1,2,3 IIA y IIB G1,2,3
Rt externa
6 x 450 cGy (equiv. de 36,6Gy para efectos agudos y 40,8Gy para crónicos)
- ¹ Estadio IIIA, G1,2,3
Rt externa
5 x 400 cGy (equiv. de 26,2Gy para efectos agudos y 28,5Gy para crónicos)
- ¹ Estadio IIIB, G1,2,3
Rt externa
6 x 450 cGy (equiv. de 36,6Gy para efectos agudos y 40,8Gy para crónicos)

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Hormonoterapia

El uso de progestágenos en enfermedad avanzada supone un número de respuestas que varía según diferentes estudios hasta un 30-40%. No hay relación dosis-respuesta. Las pacientes con tumores bien diferenciados y receptores de progesterona positivos, son los que fundamentalmente responden a este tratamiento. Su utilidad como tratamiento adyuvante, tras tratamiento locoregional radical, no ha podido ser demostrado, por lo que no puede ser recomendado de forma habitual.

Quimioterapia

Las drogas más activas en el cáncer de endometrio utilizadas en enfermedad avanzada y/o recurrente, son la adriamicina y los derivados del platino, con tasas de respuesta que alcanzan hasta un 30 %. De los esquemas de poliquimioterapia se obtienen tasas que oscilan en torno a un 50 %, sin haberse demostrado que la adición de una tercera droga aumente la tasa de respuesta ni la supervivencia.

Su utilidad como tratamiento adyuvante ha sido poco estudiada. Los pocos estudios randomizados con adriamicina no han demostrado diferencias significativas. También hay trabajos con CAP cuyos resultados no suponen un beneficio respecto a grupos históricos. Quizás el grupo con histología de seroso-papilar que parece tener un comportamiento similar al cáncer de ovario podría beneficiarse, sin que esto pueda afirmarse con datos objetivos. Por ello la quimioterapia como tratamiento adyuvante es un tratamiento aun en fase experimental cuyo estudio debe estimularse en protocolos de ensayos prospectivos pero no como tratamiento estándar.

Indicaciones del tratamiento sistémico

Adyuvante:

- ¹ Hormonoterapia: En el estadio III se administrarán progestágenos durante un año en tumores bien diferenciados y con receptores hormonales positivos.

- 1 Quimioterapia: En el grupo histológico de seroso-papilar, salvo estadio IA-IB bien diferenciado. Se administrarán 4-6 ciclos de CBDCA-Paclitaxel.

Enfermedad diseminada:

- 1 Hormonoterapia: Como primera línea progestágenos en pacientes seleccionadas con tumores bien diferenciados y con receptores hormonales positivos.
- 1 Quimioterapia: Se administrará en el resto de pacientes y en los tumores serosos papilares. También ante el fallo con hormonoterapia.

Enfermedad locoregional avanzada (Estadio IV a):

Se valorará individualmente cada caso. En aquellas con buen estado general se planteará una quimioterapia \pm hormonoterapia y según la respuesta al tratamiento, plantear la segunda maniobra terapéutica.

6. SEGUIMIENTO

Pacientes de bajo riesgo:

Las recidivas en este grupo son raras.

Durante el primer año semestral incluyendo:

- Citología
- Analítica (con CA 125) 1 vez al año
- Rx tórax 1 vez al año
- Otras pruebas (TAC, Eco..) según sospecha clínica o analítica
- Hasta el 5º año anual y a continuación el seguimiento lo realizará su Ginecólogo (Ambulatorio o Comarcal).

Pacientes de riesgo intermedio/alto

Clínico cada 6 meses durante 5 años incluyendo:

- Citología
- Analítica (con CA 125)
- Rx tórax 1 vez al año
- Otras pruebas (TAC, eco..) según sospecha clínica o analítica

Si se ha realizado tratamiento con radioterapia:

- 1ª visita en Oncología Radioterápica
- 2ª visita en Ginecología
- 3ª visita en Oncología Radioterápica
- 4ª visita en Ginecología y a continuación el seguimiento se realizará en Ginecología.
- A partir del 5º año el seguimiento lo realizará su Ginecólogo (Ambulatorio o Comarcal).

Si ha realizado tratamiento con quimioterapia (seroso-papilar)

- ¹ El seguimiento será cada 4 meses los 2 primeros años (alternado los 3 servicios, se procurará solicitar las pruebas solo en un servicio) y luego semestral por el servicio de Ginecología y Oncología Médica.
- ¹ Si la paciente está diseminada, y en tratamiento con hormonoterapia o quimioterapia, la paciente seguirá los controles que establezca Oncología Médica.

7. TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS

La valoración de cada caso será individual

Recidiva exclusivamente local

- ¹ Si no ha recibido radioterapia previa se realizará resección de la lesión y braquiterapia posterior. Si la lesión no es resecable se planteará radioterapia radical
- ¹ Si ha recibido radioterapia previa se intentará la posibilidad de resección y se valorará de forma individual la re-irradiación (según dosis previas, intervalo, etc.) y posterior tratamiento sistémico.
- ¹ En caso de que sea irresecable se valorará tratamiento sistémico.

Enfermedad a distancia

- ¹ Se considerará la utilización de quimioterapia u hormonoterapia.

9. BIBLIOGRAFÍA

Clubes de Patología Ginecológica y Mamaria de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP). Sección de Ginecología Oncológica y Mamaria de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Protocolos de Estudio. Anatomopatológicos de Tumores Malignos Ginecológicos y Mamarios, 1999.

Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors Of The Uterine Corpus. In: Atlas of Tumor Pathology. 3rd series. Fascicle 3. Washington, DC:Armed Forces Institute of Pathology; 1992.

Silverberg SG, Tabbara SO. The Uterine Corpus. In: Silverberg SG, ed. Principles and Practice of Surgical Pathology. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1997: 2459-2524.

Silverberg SG, CAP (Colegio Americano de Patólogos). Protocolo aplicado al cáncer de endometrio, 2001.

Parazzina F, La Vecchia C, Bocciolone L, et al. Review: the epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41:1.

Sood AK, Buller RE, Burger RA, et al. Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 441

Morrow C, Bundy B, Kurman R, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55.

Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, et al. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 216

Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 287.

Society of Gynecologic Oncologists. Practice guidelines: uterine corpus-endometrial cancer. *Oncology* 1998; 12: 122.

Cowles TA, Magrina JF, Masterson BJ, et al. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 413.

Creasman WT, DeGeest K, DiSaia PJ, et al. Significance of true surgical pathologic staging: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 31.

Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 29-33.

Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, Barakat RR. The role of surgical cytoreduction in stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 56.

MRC Protocol. ASTEC: A Study in the Treatment of Endometrial Cancer: A randomised trial of lymphadenectomy and of adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer. 1998.

The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Radiotherapy for cancer. Volume 2: A critical review of the literature. *Acta Oncol* 1996; Suppl 7.

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: 419-27.

Creutzberg CL, van Putten W, Koper P, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Lancet* 2000 355: 1404-11.

Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 201-7.

COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Groups. Adjuvant medroxyprogesterone acetate in high-risk endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 1998; 8: 387-91.

Grigsby P, Kuske R, Perez C, et al. Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 483.

Lehoczky O, Bosze P, Ungar L, et al. Stage I endometrial carcinoma: treatment of nonoperable patients with intracavitary radiation therapy alone. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 211.

Kupelian PA, Eifel PJ, Tornos C, et al. Treatment of endometrial carcinoma with radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 817.