Przyczyny niepowodzeń leczenia chorych na raka trzonu macicy poddanych pooperacyjnej radioterapii

Causes of treatment failure in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiotherapy

Michał Spych[1,2], Leszek Gottwald[3,4], Emilia Jesień-Lewandowicz[1,2], Justyna Chałubińska[1], Janusz Sobotkowski[5], Jacek Fijuth[1,2]

[1]Zakład Radioterapii Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;
kierownik Zakładu: dr hab. med. Jacek Fijuth, prof. UM
[2]Zakład Teleradioterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny w Łodzi, WSS im. M. Kopernika;
kierownik Zakładu: dr hab. med. Jacek Fijuth, prof. UM
[3]Oddział Opieki i Radioterapii Paliatywnej, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, WSS im. M. Kopernika;
ordynator Oddziału: lek. med. Andrzej Dukowicz
[4]Pracownia Medycyny Paliatywnej Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;
kierownik Pracowni: dr med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz
[5]Oddział Radioterapii Ginekologicznej z Pracownią Brachyterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, WSS im. M. Kopernika;
ordynator Oddziału: dr med. Janusz Sobotkowski

Przegląd Menopauzalny 2010; 1: 32–37

Streszczenie

Wstęp: Leczeniem z wyboru chorych na raka trzonu macicy we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego jest zabieg chirurgiczny. W leczeniu uzupełniającym standardowo stosuje się radioterapię (teleterapię i brachyterapię). W przypadku wystąpienia wznowy leczenie ratunkowe często bywa nieskuteczne, co wiąże się z wysokim odsetkiem śmiertelności w tej grupie chorych.

Cel pracy: Ocena przyczyn niepowodzeń u chorych na raka trzonu macicy poddanych uzupełniającej radioterapii.

Materiał i metody: Do badania włączono 28 chorych w wieku 49–84 lat, u których w latach 2002–2004 zastosowano pooperacyjną radioterapię i u których w okresie 5 lat od zakończenia leczenia doszło do wznowy procesu nowotworowego.

Wyniki: W analizowanej grupie chorych dwu- i czteroletnie przeżycie wolne od choroby wynosiło odpowiednio 41% i 11%. Dwu- i pięcioletnie przeżycie ogólne wynosiło 67% i 13%. Niepowodzenia miejscowe i regionalne wystąpiły u 5 (17,7%) chorych. Przerzuty odległe wykryto u 15 pacjentek (63,6%). W 8 przypadkach (28,6%) przerzuty odległe wystąpiły synchronicznie ze wznową miejscową. Żadna z metod leczenia po nawrocie nie wydłużała w sposób istotny przeżycia chorych (p = 0,82). Wiek pacjentek był jedynym czynnikiem rokowniczym wpływającym w sposób istotny na czas wolny od choroby. Wpływ na czas przeżycia ogólnego wykazano natomiast dla zmiennej czasu wznowy procesu nowotworowego. W grupie pacjentek, u których wznowa ujawniła się do 6 mies. od zakończenia leczenia, czas przeżycia ogólnego był znamiennie krótszy (p = 0,001).

Wnioski: Przerzuty odległe są główną przyczyną niepowodzeń leczenia skojarzonego chorych na endometrioidalnego raka trzonu macicy. Żadna z metod leczenia po nawrocie w badanej grupie nie wydłużała w sposób istotny przeżycia chorych. Krótszy czas do wystąpienia wznowy miejscowej jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do przeżycia ogólnego.

Słowa kluczowe: rak trzonu macicy, wznowa, przyczyny niepowodzeń, czas wolny od choroby, czas ogólnego przeżycia.

Summary

Introduction: The treatment of choice for patients with early clinical stage uterine cancer is surgical intervention. In complementary treatment in standard use is radiotherapy (teletherapy and brachytherapy). In case

Adres do korespondencji:
dr med. **Michał Spych**, Zakład Radioterapii Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź, tel. +48 42 689 55 51,
e-mail: michal.spych@umed.lodz.pl

of onset of disease recurrence, salvage treatment frequently proves ineffective, which is connected with a high percent of deaths in this group of patients.

The aim was to evaluate the causes of treatment failure in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiotherapy.

Material and methods: Twenty-eight patients aged between 49 and 84 years were enrolled in the study, in whom for the period from 2002 until 2004 postoperative radiotherapy was applied, and in whom during the period of five years after treatment termination disease recurrence was observed.

Results: In the analyzed group of patients the 2- and 4-year disease-free survival (DFS) was 41% and 11% respectively. The 2- and 5-year overall survival (OS) was 67% and 13%. Locoregional failures occurred in 5 (17.7%) patients. Distant metastases were detected in 15 (63.6%) patients. In 8 (28.6%) patients, distant metastases occurred simultaneously with local relapse. Neither of the treatment methods after disease recurrence significantly extended the survival of patients ($p = 0.82$). Patients' age was the sole prognostic factor which has a statistically significant impact on DFS. On the other hand an adverse affect on overall survival was demonstrated for the variable of the time of disease recurrence. In the group of patients in whom the recurrence was demonstrated earlier than 6 months after treatment termination the OS was significantly shorter ($p = 0.001$).

Conclusions: Distant metastases are the main cause of failures of patients' treatment for endometrioid endometrial cancer. Neither of the treatment methods after disease recurrence significantly extended the survival of patients. Shorter time to disease recurrence is a negative prognostic factor with reference to overall survival.

Key words: endometrial cancer, recurrence, causes of failures, disease-free survival, overall survival

Wstęp

Rak trzonu macicy jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym narządów płciowych u kobiet w Polsce. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w Warszawie, liczba zachorowań na ten nowotwór w Polsce wzrosła z 3109 w 1999 r. (współczynnik standaryzowany zachorowalności 10,9/100 000) do 4640 w 2007 r. (współczynnik standaryzowany zachorowalności 14,3/100 000), co sytuuje go na trzecim miejscu, po raku sutka i płuc. Podobnie liczba zgonów z powodu raka trzonu macicy w 1999 r. w Polsce wynosiła 759 (standaryzowany współczynnik umieralności 2,3/100 000 kobiet), a w 2007 r. było to już 848 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności 2,2/100 000 kobiet), co stawiało ten nowotwór na ósmym miejscu wśród przyczyn zgonów Polek spowodowanych nowotworami złośliwymi [1]. Wzrastającą zachorowalność na raka trzonu macicy tłumaczy się zwiększoną długością życia, zmianą jego stylu i nawyków żywieniowych oraz poprawą warunków bytowych [2, 3]. Pomimo ciągłego doskonalenia technik diagnostycznych i leczniczych, a co za tym idzie coraz większej wiedzy o patomechanizmach rozwoju oraz o klinicznym przebiegu raka endometrium, rozpoznawanie tego nowotworu w zaawansowanym stadium choroby nadal nie należy do rzadkości. U większości chorych możliwa jest jednak dość wczesna diagnoza, ponieważ już w początkowym stadium choroba manifestować się może nieprawidłowymi krwawieniami z dróg rodnych, szczególnie zaś krwawieniami po menopauzie [2, 3]. Wśród metod diagnostycznych umożliwiających wczesne rozpoznanie raka trzonu macicy zastosowanie znajdują przede wszystkim procedury inwazyjne, które umożliwiają uzyskanie materiału tkankowego do badania histopatologicznego, a wśród nich biopsja aspiracyjna oraz frakcjonowane wyłyżeczkowanie jamy macicy [3, 4]. Na podstawie kryteriów klinicznych i histopatologicznych wyróżnia się dwa główne typy raka endometrium. Typ pierwszy (rak endometrioidalny, 80–90%) jest związany z hiperestrogenizmem i rozrostem błony śluzowej macicy (80–90%). Typ drugi (nieendometrioidalny rak trzonu macicy, 10–20%) jest nowotworem niezależnym od estrogenów i zwykle rozwija się na podłożu zanikowego endometrium [2, 3]. Stwierdzono bardziej agresywny przebieg choroby nowotworowej i gorsze rokowanie w przypadkach raka nieendometrioidalnego trzonu macicy. Szacuje się, że całkowity odsetek pięcioletnich przeżyć dla wszystkich stopni klinicznych raka endometrioidalnego wynosi 75–86%, podczas gdy dla raka nieendometrioidalnego jest to 35% [3, 4]. Leczeniem z wyboru raka trzonu macicy jest zabieg chirurgiczny, którego minimalny zakres obejmuje usunięcie macicy i obustronnie przydatków, resekcję wszystkich stwierdzonych makroskopowo ognisk przerzutowych nowotworu (jeżeli jest to możliwe) i pobranie płynu lub popłuczyn z jamy otrzewnowej. W większości ośrodków wykonuje się także resekcję węzłów chłonnych biodrowych i zasłonowych, a u części chorych dodatkowo węzłów chłonnych okołoaortalnych [4–6]. Niektórzy autorzy, jak Mariani i wsp., są zdania, że radykalność zabiegu chirurgicznego uzupełnionego o resekcję węzłów chłonnych paraaortalnych u chorych z podwyższonym ryzykiem przerzutów w układzie chłonnym jest bardzo istotnym elementem dla określenia rokowania u chorych [6]. W leczeniu uzupełniającym zastosowanie znajduje radioterapia (teleterapia i brachyterapia), a u części chorych dodatkowo hormonoterapia [4, 7, 8]. W przypadku rozpoznania wznowy raka trzonu macicy sytuacja komplikuje się i prowadzenie skutecznego

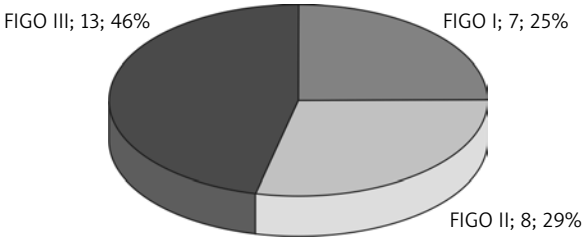
leczenia napotyka na szereg problemów, co w konsekwencji przyczynia się do wysokiej śmiertelności wśród tych chorych [9, 10]. Wysoki poziom wiedzy dotyczącej przebiegu klinicznego raka trzonu macicy, najczęstszych lokalizacji wznowy tego nowotworu oraz zalecanych schematów postępowania u tych chorych jest niezbędny dla lekarzy prowadzących kontrolę tych pacjentek – zarówno dla ginekologów, jak i onkologów.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena przyczyn niepowodzeń u chorych na raka trzonu macicy poddanych uzupełniającej radioterapii.

Materiał i metody

Do analizy włączono 28 chorych z endometrioidalnym rakiem trzonu macicy, u których w latach 2002–2004 zastosowano uzupełniające leczenie promieniami i u których w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia doszło do wznowy procesu nowotworowego. Wiek pacjentek w momencie rozpoznania nowotworu mieścił się w przedziale 49–84 lat [średnia 61,3 roku, mediana 61,5 roku, odchylenie standardowe (SD) 8,3, 95-procentowy przedział ufności (95% CI) 58,1–64,6]. Największy odsetek chorych z rozpoznanym rakiem trzonu macicy występował w dwóch przedziałach wiekowych: 50–55 lat i 60–65 lat, i dotyczył odpowiednio 9 (32%) i 8 pacjentek (29%). Wszystkie chore poddane były operacji radykalnego usunięcia macicy z obustronnym usunięciem przydatków. Resekcję węzłów chłonnych biodrowych przeprowadzono u 16 pacjentek (57%). Stopień zaawansowania klinicznego nowotworu wg klasyfikacji FIGO przedstawiono na rycinie 1. W analizowanej grupie blisko połowa chorych znajdowała się w III stopniu zaawansowania klinicznego. Pierwszy i drugi stopień zaawansowania klinicznego dotyczył odpowiednio 7 (25%) i 8 pacjentek (29%). Stopień złośliwości histologicznej G1 dotyczył 8 chorych (29%), stopień G2 i G3 występował odpowiednio u 12 (43%) i 8 pacjentek (29%). U 25 chorych (89%) naciek nowotworowy zajmował więcej niż połowę grubości mięśniówki macicy. Wszystkie chore w analizowanej grupie zostały zakwalifikowane do uzupełniającej radioterapii i były leczone w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Łodzi. Kwalifikację do uzupełniającej radioterapii przeprowadzano, uwzględniając wywiad, badanie fizykalne, ginekologiczne, opis zabiegu chirurgicznego i pooperacyjnego badania histopatologicznego oraz wyniki badań obrazowych (zdjęcie RTG klatki piersiowej, ultrasonografia i/lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy) wykluczające obecność przerzutów odległych. Ocenę stopnia zaawansowania guza przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzano z użyciem klasyfikacji wg FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) z 1958 r. [4]. Dla potrzeb prezentowanego opracowania zaawansowanie nowotworu u każdej chorej ustalono zgodnie z nową, zmienioną klasyfikacją FIGO z 2009 r. [11]. Pacjentki leczono wg jednolitego protokołu terapeutycznego pod kontrolą stałego zespołu lekarskiego. Radioterapia obejmowała skojarzone stosowanie teleterapii i brachyterapii. Dawki aplikowane wiązkami zewnętrznymi mieściły się w przedziale 40–48 Gy w punkcie referencyjnym (średnia 43,8 Gy, mediana 44; SD 2,1; 95% CI 41,9–43,8). Dawka frakcyjna w teleterapii wynosiła 2,0 Gy/p. ref. Przy zastosowaniu brachyterapii 25 pacjentek (89%) otrzymało dawkę 18,0 Gy specyfikowaną w odległości 1 cm od powierzchni aplikatora w trzech frakcjach po 6,0 Gy, pozostałe trzy chore otrzymały dawkę 24,0 Gy w czterech frakcjach po 6,0 Gy.



Ryc. 1. Rozkład zaawansowania klinicznego raka trzonu macicy w analizowanej grupie

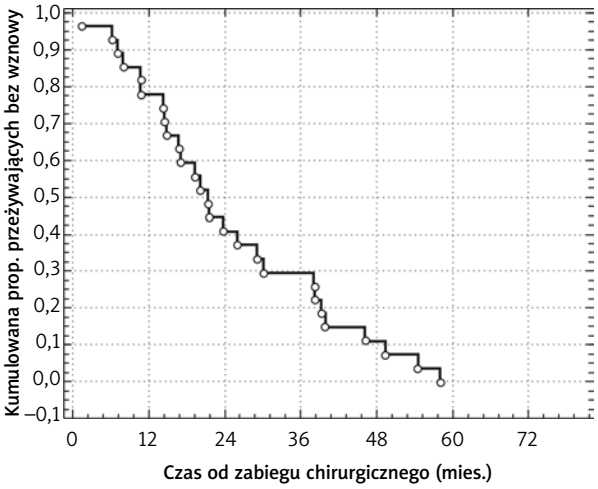
Analiza statystyczna

Krzywą przeżycia ogólnego (*overall survival* – OS) i przeżycia wolnego od choroby (*disease free survival* – DFS) wyznaczono, korzystając z metody Kaplana-Meiera. Za pomocą metody Coksa podjęto próbę zanalizowania zależności między czasem DFS i czasem OS a wybranymi czynnikami rokowniczymi: wiekiem chorych, stopniem zaawansowania wg FIGO, radykalnością zabiegu chirurgicznego, usunięciem węzłów chłonnych, naciekaniem przez nowotwór mięśniówki macicy oraz przedziałem czasu do wystąpienia wznowy procesu nowotworowego. Jako poziom znamienności statystycznej (p) wyników przyjęto wartość $p \leq 0{,}05$.

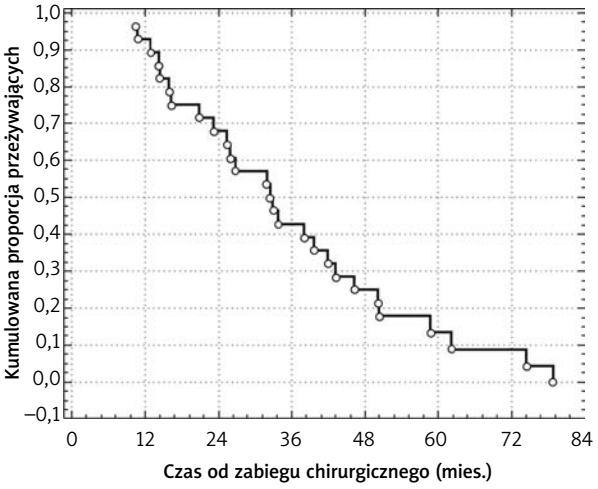
Wyniki

W analizowanej grupie chorych odsetek dwu- i czteroletniego przeżycia wolnego od choroby wynosił odpowiednio 41% i 11%. Wszystkie wznowy procesu nowotworowego ujawniły się w okresie do 5 lat od zakończenia leczenia. Średni czas do wystąpienia wznowy wynosił 22,1 mies., mediana 19,0 mies., SD 15,7, 95% CI 15,9–28,3. Czas przeżycia od momentu wystąpienia wznowy procesu nowotworowego mieścił

się w przedziale 1–21 mies. (średnia 6,7 mies., mediana 4,0 mies., SD 6,0, 95% CI 4,2–9,1). W przeprowadzonej analizie statystycznej nie wykazano korelacji między czasem wolnym od choroby a długością przeżycia po wykryciu wznowy (współczynnik korelacji $r = 0{,}01$, $p > 0{,}05$). Odsetek dwu- i pięcioletniego przeżycia ogólne w badanej grupie wynosił odpowiednio 67% i 13% (średnio 34,6 mies., mediana 32 mies., SD 18,7, 95% CI 27,4–41,9). Krzywe przeżycia wolnego od choroby i przeżycia ogólnego przedstawiono na rycinach 2. i 3. Niepowodzenia lokoregionalne obserwowano u 5 chorych (17,7%). Przerzuty odległe jako izolowane ogniska nawrotu procesu nowotworowego wykryto u 15 pacjentek (53,6%), natomiast u 8 chorych (28,6%) przerzuty odległe wystąpiły synchronicznie ze wznową lokoregionalną. W analizowanej grupie chorych najczęstszymi lokalizacjami odległych zmian przerzutowych były wątroba, płuca i węzły chłonne okołoaortalne – odpowiednio 11 (39,2%), 7 (25%) i 6 (21,4%) chorych. Zestawienie danych opisujących badaną grupę pod względem lokalizacji nawrotu choroby i leczenia po nawrocie procesu nowotworowego przedstawiono w tabeli I. Żadna z metod leczenia po nawrocie nie wydłużała w sposób istotny przeżycia chorych ($p = 0{,}82$). W przeprowadzonej analizie statystycznej, odnoszącej się do czasu wolnego od choroby, wiek pacjentek był jedynym czynnikiem rokowniczym wpływającym w sposób istotny na punkt końcowy analizy. Średni DFS w grupie chorych po 60. roku życia wynosił 17,4 mies. (mediana 14,5, SD 12,7) w porównaniu z 30,8 mies. (mediana 28,4, SD 15,5) w młodszej grupie wiekowej ($p = 0{,}04$). W odniesieniu do OS wiek pacjentek nie wykazywał znamiennej statystycznie korelacji ($p = 0{,}14$). Wpływ na OS wykazano natomiast dla zmiennej czasu wznowy procesu nowotworowego. W grupie pacjentek, u których wznowa ujawniła się do 6 mies. od zakończenia leczenia, średnie OS wynosiło 24,1 mies. (mediana 22,8, SD 12,4) w porównaniu z 50,9 mies. (mediana 42,2, SD 15,0) w grupie chorych, u których nawrót choroby nastąpił później



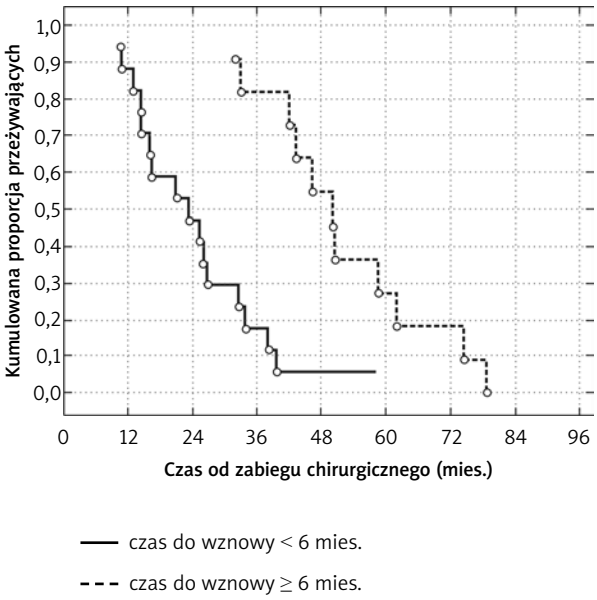
Ryc. 2. Krzywa przeżycia wolnego od choroby w grupie 28 chorych na raka trzonu macicy po zabiegu chirurgicznym i uzupełniającej radioterapii



Ryc. 3. Krzywa przeżycia ogólnego w grupie 28 chorych na raka trzonu macicy po zabiegu chirurgicznym i uzupełniającej radioterapii ze wznową procesu nowotworowego

Tab. I. Charakterystyka badanej grupy pod względem lokalizacji nawrotu choroby i leczenia ratunkowego

	Charakterystyka		Liczba (odsetek)
	ogółem		28 (100,0%)
nawrót choroby	lokalizacja	lokoregionalnie	5 (17,8%)
		przerzuty odległe	15 (53,6%)
		lokoregionalnie + przerzuty	8 (28,6%)
leczenie	chemioterapia		7 (25,0%)
	zabieg chirurgiczny + chemioterapia		2 (7,1%)
	teleradioterapia		4 (14,3%)
	teleradioterapia + brachyterapia		1 (3,5%)
	hormonoterapia		1 (3,5%)
	leczenie objawowe		13 (46,6%)



Ryc. 4. Krzywe przeżycia ogólnego względem zmiennej czasu do wznowy choroby

(p = 0,001). Krzywe OS dla zmiennej czasu ujawnienia wznowy procesu nowotworowego przedstawiono na rycinie 4. W przedstawionej grupie chorych wykazano trend w kierunku znamienności statystycznej w odniesieniu do czasu przeżycia ogólnego dla stopnia złośliwości histologicznej nowotworu. W analizie statystycznej średni czas przeżycia ogólnego pacjentek z cechą G1 stopnia złośliwości nowotworu wynosił 46,1 mies. (mediana 47,3, SD 15,0). Średni OS dla pacjentek z cechą G2 i G3 stopnia złośliwości nowotworu wynosił odpowiednio 31,2 mies. (mediana 25,8, SD 19,4) i 28,4 mies. (mediana 26,1, SD 18,0), p = 0,07. Pozostałe czynniki rokownicze włączone do analizy statystycznej (stopień zaawansowania wg FIGO, radykalność zabiegu operacyjnego, usunięcie węzłów chłonnych, naciekanie przez nowotwór mięśniówki macicy) nie wykazywały korelacji z DFS i OS (p > 0,05).

Dyskusja

Pomimo rozpoznawania raka trzonu macicy u większości chorych we wczesnych stopniach klinicznych (70–80% w stopniu I wg FIGO) [10] niepowodzenia w leczeniu tego nowotworu nie należą do rzadkości [5, 12, 13]. Postęp choroby nowotworowej może wtedy manifestować się już w trakcie stosowanego leczenia lokoregionalną progresją lub też jako odległe przerzuty albo też występować po różnie długo trwającym okresie remisji [14–16]. Wznowy lokoregionalne często dają objawy kliniczne, takie jak krwawienie z dróg rodnych, krwistoropne upławy czy też dolegliwości bólowe tej okolicy. W przeciwieństwie do powyższych sytuacji wznowy raka trzonu macicy o charakterze przerzutów odległych długo mogą pozostawać nierozpoznane, co w efekcie prowadzi do dalszego postępu choroby i zmniejsza szanse chorej na wyleczenie [12, 13]. Z przedstawionej analizy wynika, że u ponad połowy chorych objętych badaniem nawrót choroby po pierwotnej remisji miał charakter przerzutów odległych, które najczęściej lokalizowały się w wątrobie, płucach i węzłach chłonnych okołoaortalnych – odpowiednio u 11 (39,2%), 7 (25%) i 6 (21,4%) chorych. Prezentowane w piśmiennictwie odsetki odnoszące się do skutecznego leczenia wznowy raka trzonu macicy wahają się od 10% do 78% [9, 12, 13]. W prezentowanym przez autorów niniejszej pracy materiale było to 13%. Obserwacje różnych autorów wskazują, że długość przeżycia chorych ze wznową raka trzonu macicy w istotny sposób zależy od jej lokalizacji [5, 13]. Do innych czynników warunkujących skuteczność leczenia Sartoli i wsp. zaliczają długość okresu, jaki upłynął od zakończenia leczenia oraz rodzaj leczenia uzupełniającego zastosowanego po pierwotnym zabiegu chirurgicznym [13]. W przedstawionym materiale, ze względu na relatywnie małą liczbę chorych i ogólnie złe rokowanie, nie udało się określić związku pomiędzy lokalizacją wznowy a wynikami leczenia, jednak potwierdzono wpływ długości okresu, jaki upłynął do ujawnienia się wznowy nowotworu, na czas przeżycia tych chorych. W grupie pacjentek, u których wznowa ujawniła się do 6 mies. od zakończenia leczenia, średnie OS wynosiło bowiem 24,1 mies., natomiast wśród chorych, u których nawrót choroby nastąpił później, było to 50,9 mies. Prezentowane wyniki są podobne do wyników analizy Carey i wsp., którzy zaobserwowali, że średni okres przeżycia chorych ze wznową raka trzonu macicy o charakterze przerzutów odległych, mimo stosowanego leczenia, bardzo rzadko przekracza rok [9]. Prezentowane przez autorów niniejszej pracy wyniki dotyczą niewielkiej grupy chorych, jednak pomimo tych niedoskonałości w większości są one zbieżne z wynikami publikowanymi przez innych autorów. Niektóre obserwacje, jak obecny trend w kierunku znamienności statystycznej przy analizie czasu przeżycia ogólnego u chorych ze wznową raka trzonu macicy w odniesieniu do stopnia złośliwości histologicznej nowotworu (G) czy też wpływ wieku chorych na długość czasu przeżycia wolnego od wznowy, są interesujące i wymagają dalszych badań. Większa liczba nowych obserwacji, szczególnie prowadzonych z udziałem dużych grup chorych, powinna przyczynić się do lepszego poznania biologii tego nowotworu, będąc jednocześnie istotnym krokiem do poprawy wciąż złych wyników leczenia wznowy raka trzonu macicy.

Wnioski

Przerzuty odległe są główną przyczyną niepowodzeń leczenia skojarzonego chorych na endometrioidalnego raka trzonu macicy. Żadna z metod leczenia po nawro-

cie w badanej grupie nie wydłużała w sposób istotny przeżycia chorych. Krótszy czas do wystąpienia wznowy miejscowej jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do przeżycia ogólnego.

Piśmiennictwo

1. Centrum Onkologii Instytut M. Skłodowskiej-Curie. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. http://85.128.14.124/krn/
2. Purdie DM. Epidemiology of endometrial cancer. Rev Gynaecol Pract 2003; 3: 217-20.
3. Sonoda Y, Barakat RR. Screening and the prevention of gynecologic cancer: endometrial cancer. Res Clin Obstet Gyn 2006; 20: 363-77.
4. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obsetet 2000; 70: 209-62.
5. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer. A systematic review. Gynecol Oncol 2006; 101: 520-9.
6. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz C. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. Gynecol Oncol 2000; 76: 348-65.
7. Macdonald OK, Sause WT, Lee RJ, et al. Adjuvant radiotherapy and survival outcomes in early-stage endometrial cancer: a multi-institutional analysis of 608 women. Gynecol Oncol 2006; 103: 661-6.
8. Bolukbasi Y, Demirci S, Ozsaran Z, et al. Postoperative radiotherapy in intermediate and high-risk Stage I endometrial cancer: analysis of prognostic factors and survival. Eur J Gynaecol Oncol 2008; 29: 505-10.
9. Carey MS, Gawlik C, Kee-Fung MF, et al. Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 2006; 101: 158-67.
10. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. Gynecol Oncol 2003; 89: 201-9.
11. Pecorelli S, Denny L, Ngan H, et al. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. Gynecol Oncol 2009; 115: 325-8.
12. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. BJOG 2007; 114: 1313-20.
13. Sartori E, Laface B, Gadducci A, et al. Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a Cooperation Task Force (CTF) study. Int J Gynecol Cancer 2003; 13: 458-65.
14. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K. The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. Gynecol Oncol 2004; 93: 9-13.
15. Hirai M, Hirono M, Oosaki T, et al. Prognostic factors relating to survival in uterine endometrioid carcinoma. Int J Gynecol Obstet 1999; 66: 155-62.
16. Labastida R, Dexeus S, Fábregas R, et al. Endometrial cancer: factors affecting survival. Eur J Gynaecol Oncol 2003; 24: 381-3.