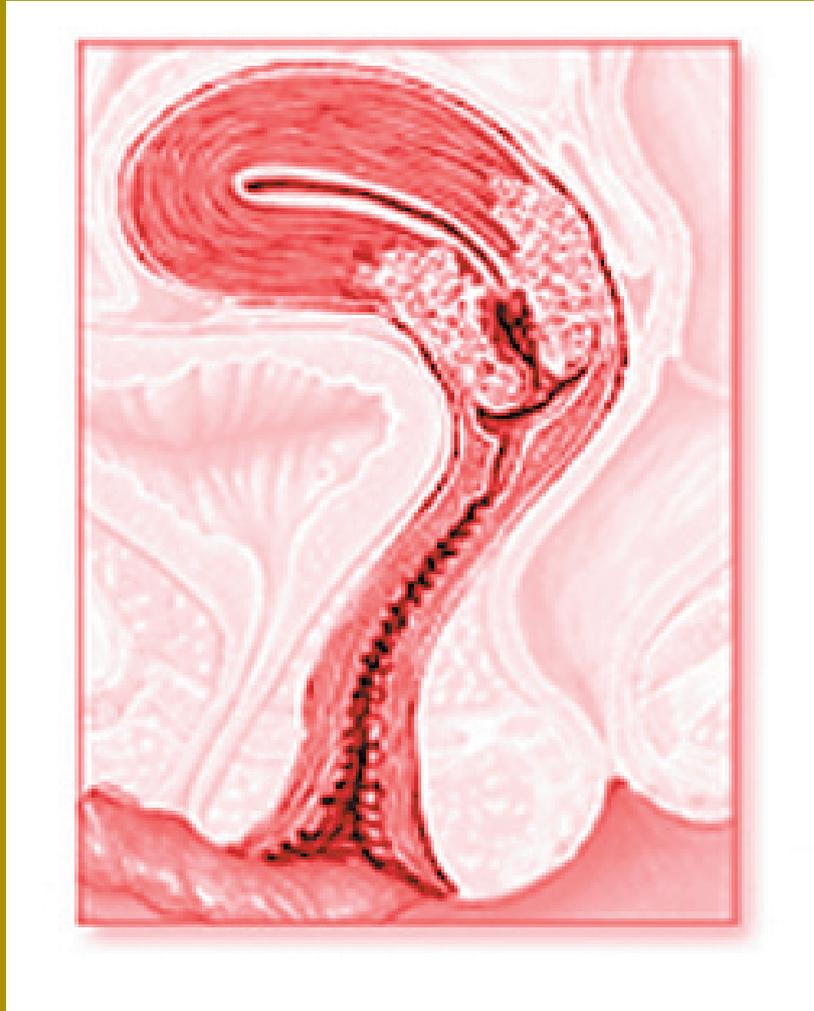




Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Hospital Universitario Reina Sofía



PROTOCOLO CÁNCER DE ENDOMETRIO

Cribado, diagnóstico y tratamiento

enero 2008

PROTOCOLO DE CRIBADO, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

El objetivo de esta guía es dotar de una herramienta adecuada a todos los profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de Endometrio.

En nuestro país existen los Protocolos de actuación de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) y en nuestra Comunidad el Proceso Cáncer de Cérvix y Cuerpo Uterino.

Este documento va dirigido tanto a los profesionales implicados en el manejo del Cáncer de Endometrio como a las pacientes.

El control del cáncer de endometrio es multidisciplinar, participando ginecólogos, anatomopatólogos, radiólogos, oncólogos radioterápicos, oncólogos médicos, cirujanos y especialistas del laboratorio. Es necesario que todos los profesionales actúen bajo unos mismos criterios científicos, apoyados por las mejores evidencias existentes en este momento.

Esta guía intenta unificar los criterios de todos los especialistas que participan tanto en el diagnóstico, como en el tratamiento y seguimiento de esta patología.

La aplicación de los procedimientos propuestos en esta guía optimiza el uso de los recursos disponibles para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de este tipo de neoplasia

Han participado los siguientes profesionales:

- Responsable: José Ángel Monserrat Jordán. FEA Obstetricia y Ginecología
- Manuel Morillo Conejo. FEA de Obstetricia y Ginecología
- Carmen García-Courtoy López. FEA de Obstetricia y Ginecología
- Amelia Bejar Luque. FEA de Oncología Radioterápica
- Milagrosa Rodríguez Liñán. FEA Oncología Radioterápica
- M^a Jesús Rubio. FEA de Oncología Médica
- Ignacio Porras Quintela. FEA Oncología Médica
- Cristóbal Muñoz Casares. FEA de Cirugía
- José Salas Molina. FEA de Anatomía Patológica
- José Escribano. FEA de Radiodiagnóstico
- Josefina Vicente. FEA de Radiodiagnóstico
- Antonio Martínez. FEA Bioquímica Clínica

La confección del presente protocolo nos fue encomendada por la Comisión de Tumores del Hospital Reina Sofía de Córdoba. No ha sido financiada por ninguna entidad privada. Todos los participantes somos profesionales médicos que dependemos del Servicio Andaluz de Salud y trabajamos en el Hospital Reina Sofía de Córdoba en las distintas especialidades. No ha existido ningún conflicto de intereses en su realización.

Hemos revisado los protocolos de la SEGO y el Proceso Cáncer de Cérvix y Cuerpo Uterino del SAS; a través de Internet se ha intentado tener acceso a las mejores fuentes de evidencia que existen sobre el tema, para lo que se han usado los términos “*endometrial cancer*”, “*endometrial cancer screening*”, “*endometrial cancer and radiotherapy treatment*”, “*pelvic exenteration*” y “*locally advanced endometrial cancer*” como palabras clave en las búsquedas.

Algunas de las fuentes de ámbito general consultadas han sido la Guía Clínica del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI), Guidelines Advisory Comité, Nacional Guideline Clearinghouse, Library Cochrane, PubMed y Clinical Practice Guidelines in Oncology of Edometrial Cancer **NCCN 2006**. Se han consultado guías como las del Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), la Practice Guideline Cancer Care Ontario, las del American College of Obstetricians and Gynecologists, o las del Singapore Ministry of Health, American Brachiterapy Society, College of American Pathologists o la IARC (International Agency for Research on Cancer), así como los Protocolos de estudio e informes anatomopatológicos de Tumores Malignos y Ginecológicos. Se ha incluido recomendaciones de las Sociedades Españolas SEGO; DePreCa (Sección de prevención del Cáncer Genital Femenino de la

SEGO); Proceso del Cáncer de Cérnix y Cuerpo Uterino del SAS . Cuando hemos usado originales de revistas, nos hemos guiado por los artículos con mayor nivel de evidencia y por estudios randomizados.

Ésta no es una guía cerrada sino que variará cuando lo hagan las evidencias científicas.

GENERALIDADES.

Incidencia y mortalidad.

Los datos de la SEER (1998-2002) señalan una incidencia media mundial de 24,2 casos por 10⁵ mujeres / año. La edad de mayor incidencia es a los 55-64 años (26,4 % de los casos), siendo la edad media global de 63 años.

El Instituto Carlos III recoge la incidencia y mortalidad en la Comunidad Europea durante el año 1998. La incidencia más elevada es la de Suecia (23,6 casos por 10⁵) y la más baja la de Grecia (8,5 casos por 10⁵). En nuestro país la incidencia fue de 14,3 casos por 10⁵ y la mortalidad de 3,3 casos por 10⁵. Es el tercer cáncer en incidencia en la mujer después del de mama (66,8 casos por 10⁵) y el carcinoma colo-rectal (32,7 por 10⁵).

En España según la encuesta SEGO-1999, la edad media fue de 64 años (rango 31-93 años). En el H. R. Sofía (733 casos) la edad media es de 63,5 años (rango 26-93 años), y la edad media de muerte de 64,7 años (rango 39-87 años).

Incidencia por edad (SEER 1998-2002):

Grupos de edad	SEER % casos	H.R.Sofía % casos
20-34	1,5	0,68
35-44	6,5	3,4
45-54	18,8	16,1
55-64	26,4	30,7
65-74	23,9	33,2
75-84	17,8	14,6
≥ 85	5,2	1,4

Etiopatogenia.

Desde el punto de vista etiopatogénico, se consideran dos tipos diferentes de adenocarcinoma de endometrio. Una variedad hormonodependiente o tipo I, precedida por lesiones hiperplásicas, y otra no hormonodependiente o tipo II, no vinculada a lesiones hiperplásicas, con un pobre o escaso grado de diferenciación celular.

El tipo I se asocia a mujeres con hiperestrogenismo y obesidad, siendo el pronóstico bueno por tratarse de tumores de bajo grado histológico,

endometrioides, con mínima invasión endometrial e infrecuentes cambios genéticos; además su relación con los denominados factores de riesgo hace que este tipo de tumores se beneficie de las medidas preventivas.

El tipo II evoluciona con mayor agresividad por mayor probabilidad de invasión miometrial profunda, cambios genéticos y alto grado histológico, siendo discutible la relación entre éste y los factores de riesgo.

Las mujeres con carcinomas de endometrio pueden incluirse en uno de los dos grandes grupos, con antecedentes, clínica y hallazgos histológicos diferenciados:

Tipo I

Perimenopausia.

Obesas.

Anovulación crónica o terapia estrogénica.

Sangrado uterino anómalo.

Carcinoma:

Bien diferenciado.

Estadio I.

Escasamente invasivo o no invasivo.

Hiperplasia previa o coincidente.

Tipo II:

Postmenopausia.

No historia de hiperestronismo.

Metrorragia o asintomáticas.

Carcinoma:

Alto grado: seroso papilar, endometriode G3 o células claras.

Estadio II-IV.

No asociación con hiperplasia.

Invasión profunda de miometrio.

Factores pronósticos del cáncer de endometrio:

1. Tipo histológico.
2. Grado.
3. Invasión del miometrio.
4. Distancia del tumor a la serosa.
5. Presencia o ausencia de invasión vasculolinfática.
6. Invasión del epitelio o del estroma del cuello.
7. Los estudios sobre el valor de la citología peritoneal + son contradictorios. Para Por ella misma no es un factor pronóstico

aunque para algunos autores es predictivo de y y se asocia a una mayor riesgo de recidiva y a una menor supervivencia.

DIAGNOSTICO.

Los procedimientos para el diagnóstico están basados en:

- American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003 (1).
- Finnish Medical Society Duodecim. Gynaecological ultrasound examination. : EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2005 (2).

En la actualidad, no existe ningún procedimiento eficaz, avalado por evidencia científica, para el diagnóstico precoz de los cánceres del cuerpo de útero (3, 4, 5).

El diagnóstico siempre requiere un estudio histológico, mediante Histeroscopia, Biopsia con cánula de aspiración o Legrado endometrial.

Se recomienda valoración endometrial mediante **Ecografía Transvaginal** en mujeres sintomáticas o con factores de riesgo, teniendo siempre en cuenta su estado hormonal.

Premenopáusicas:

En las mujeres premenopáusicas la desviación anormal de la estructura del endometrio en las diferentes fases del ciclo menstrual no es suficiente para establecer un diagnóstico. Solamente un engrosamiento superior a 18 mm sugiere una patología endometrial.

Las causas principales del sangrado anormal en estas mujeres son los trastornos funcionales, pólipos y miomas.

Postmenopáusicas:

Ante la existencia de sangrado en la mujer menopáusica se debe sospechar la existencia de un carcinoma de endometrio.

Un endometrio de un grosor superior a 10 mm sugiere fuertemente la existencia de un carcinoma.

Un endometrio inferior a 5 mm raramente presenta un carcinoma.

Screening del Cáncer Endometrial.

Recomendaciones mayores de la National Guideline Clearinghouse (NGC). Guidelines for the Early Detection of Cancer. Avalado por la American Cancer Society.

-Mujeres con riesgo normal. El screening de cáncer de endometrio no es garantía para mujeres sin factores de riesgo. El diagnóstico en estadios iniciales resulta generalmente de la presencia de síntomas de alerta, fundamentalmente el sangrado anormal. Sí que es recomendable que las mujeres en la menopausia sean informadas acerca de los síntomas de cáncer de endometrio para que acudan pronto a su médico.

-Mujeres con riesgo elevado:

- Mujeres con terapia estrogénica sin Gestágenos.
- Menopausia tardía.
- Terapia con Tamoxifeno.
- Nuliparidad, infertilidad o fallo ovulatorio.
- Obesidad, diabetes e hipertensión.

Los resultados de la literatura revisada por la NGC muestran que no se puede recomendar el screening para el cáncer de endometrio en este grupo de población tampoco. En este grupo al igual que en el de mujeres sin riesgo será el sangrado el que nos indique la necesidad de estudio en estadios iniciales.

Igualmente este grupo de mujeres debe ser informado de los síntomas de cáncer endometrial y motivado para que consulte al primer síntoma. Las mujeres asintomáticas y con incremento del riesgo pueden ser informadas acerca del beneficio potencial, riesgos y limitaciones del screening para la detección precoz del cáncer de endometrio.

-Mujeres de Alto riesgo: La American Cancer Society recomienda el screening anual para cáncer de endometrio mediante Biopsia Endometrial a mujeres de más de 35 años, mujeres con historia personal o familiar de **Cáncer Colorrectal No Polipoide Hereditario**.

En este grupo de pacientes se recomienda el screening por la alta incidencia de cáncer endometrial, aunque en la actualidad no haya suficiente evidencia que soporte esta actitud.

De acuerdo con los criterios del Cancer Genetics Studies Consortium Task Force se consideran mujeres de alto riesgo:

- Aquellas que son portadoras de la mutación del Cáncer Colorectal Hereditario No Polipoide (HNPCC).
- Mujeres que tienen una alta probabilidad de ser portadora de la mutación por estar ésta diagnosticada en su familia.

- Mujeres que en su familia hay una predisposición autosómica dominante de HNPCC, en ausencia de estudios genéticos.

La mejor edad para iniciar los controles no es conocida. Algunos autores recomiendan empezar a los 35 años.

Si la paciente debe ser operada por cáncer Colorrectal y ya no tiene deseos de descendencia se le puede ofertar la histerectomía profiláctica.

También se le puede ofertar la ooforectomía profiláctica que disminuye el riesgo de Cáncer de ovario.

ESTADIOS DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO.

Estadios FIGO 1971.

Estadio 0	Carcinoma in situ
Estadio I	Carcinoma limitado al cuerpo
Ia	Cavidad uterina ≤ 8 cm
Ib	Cavidad uterina > 8 cm
Estadio II	El carcinoma ha afectado el cérvix
Estadio III	Extensión fuera del útero, pero no de la pelvis verdadera.
Estadio IV	Extensión fuera de la pelvis verdadera o invade mucosa de vejiga o recto.
IVa	Invasión de órganos adyacentes (vejiga, recto, sigma, intestino delgado)
IVb	Extensión a órganos distantes.

Estadios FIGO 1988.

<i>Categorías TNM</i>	<i>Estadios FIGO</i>		
TX		No se puede evaluar el tumor primario	
T0		No existen signos de tumor primario	
Tis	0	Carcinoma in situ	
T1	I	Tumor limitado al cuerpo	
		T1a	IA Limitado a endometrio
		T1b	IB Invade la mitad del miometrio
		T1c	IC Invade más de la mitad del miometrio
T2	II	Tumor que invade cuello	
		T2a	IIA Afectación exclusivamente glandular
		T2b	IIB Invade el estroma cervical
T3 y/o N1	III	Diseminación local y/o regional	
		T3a	IIIA Invade serosa, anejos y/o citología peritoneal positiva
		T3b	IIIB Afectación vaginal
		N1	IIIC Afectación ganglios pélvicos o aórticos
T4	IVA	Invasión mucosa vesical y/o intestinal	
M1	IVB	Metástasis a distancia	

Gradación histológica.

Grado Arquitectural:

- **G1** : No más del 5 % del tumor constituido por masas sólidas.
- **G2** : Entre el 6 y 50 % del tumor constituido por masas sólidas.
- **G3** : Más del 50 % del tumor constituido por masas sólidas.

Grado Nuclear:

- **G1** : Núcleo oval. Cromatina uniformemente distribuida.
- **G2** : Núcleos con características intermedias entre G1 y G3.
- **G3**: Núcleos de gran tamaño, pleomórficos, cromatina irregular, nucleolos eosinófilos.

Notas a la gradación histológica:

- Cuando la atipia nuclear es notable, inapropiada para el grado arquitectural, se incrementan en un grado los tumores que son G1 o G2.
- Los carcinomas con diferenciación escamosa se clasifican de acuerdo al grado de diferenciación del componente glandular.
- Los adenocarcinomas de células claras y serosos se clasificarán según el grado nuclear.

ESTUDIO PREQUIRÚRGICO.

El estudio prequirúrgico de las pacientes con carcinoma de endometrio debe incluir:

- Historia clínica detallada. Índice de masa corporal (IMC)
- Exploración ginecológica con biopsias de las lesiones sospechosas.
- Bioquímica sanguínea, hemograma y estudio de coagulación.
- Determinación de los niveles de CA125 en sangre periférica.
- Radiografía de tórax
- RM con intención de evaluar si existe invasión miometrial y su profundidad, extensión cervical y locorregional, y afectación linfática.
- Ecografía transvaginal para valorar la invasión miometrial y características de los anejos.

- Histeroscopia, si no se ha realizado previamente, para determinar la focalidad o extensión de la lesión/es.
- Cistoscopia y/o rectoscopia, ante la sospecha de afectación de estos órganos.
- Se necesita confirmación histológica para catalogar el tumor de alto o bajo riesgo de metástasis ganglionar, y las pruebas de imagen pueden ayudar a determinar la invasión miometrial y los ganglios sospechosos.
Nivel de Evidencia C.

Tipificación del riesgo:

Tipo I (Bajo riesgo):

1. Tumores de grado G1 y G2
2. Tumores sin infiltrar miometrio o con infiltración < 50 %

Tipo II (Alto riesgo):

1. Tumores de grado G3
2. Tumores que infiltren > 50 % del miometrio
3. Sospecha de metástasis ganglionar por RM
4. Tumores de células claras o seroso-papilar

**ESTADIAJE Y TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE
ENDOMETRIO:
ESTADIAJE QUIRURGICO.**

El estadiaje quirúrgico constituye a su vez el tratamiento de elección.

En los casos en que no se realice cirugía o las pacientes sean tratadas inicialmente con radioterapia externa, la estadificación debe ser clínica (FIGO, 1971).

Si se utilizan la radiación intracavitaria y la cirugía de manera inmediata, puede emplearse la clasificación posquirúrgica.

Dicho estadiaje comprende lo que se denomina **Cirugía estándar**, y se puede realizar por Laparotomía o por Laparoscopia.

I. LAPAROTOMIA.

- La Laparotomía debe ser amplia, que permita una buena exposición de la cavidad abdominal.
- Se instilarán 100 ml. de suero salino en la pélvis y abdomen superior con aspiración ulterior, para llevar a cabo el Estudio Citológico.
- La revisión y palpación de la cavidad abdominal debe comprender todas las superficies peritoneales, incluida la cara inferior del diafragma.
- Se realizarán biopsias de cualquier lesión sospechosa de metástasis.
- El epiplon debe ser biopsiado en Carcinomas de alto riesgo (Tipo II).
- A continuación se practica la Histerectomía total extrafascial con doble anexectomía, y linfadenectomía de los ganglios pelvianos y paraaórticos si está indicado.
- **Estudio preoperatorio de la pieza.** Puesto que la linfadenectomía pélvica-paraaórtica está supeditada al estadio, tipo histológico y grado de diferenciación del tumor, en la mayoría de los casos y en las Hiperplasias atípicas, se realizará Biopsia Intraoperatoria, en la que debe valorarse la profundidad de invasión miometrial, la extensión de invasión al cuello

uterino y el grado de diferenciación del tumor, si no se conoce por la biopsia previa.

- Si existe invasión del miometrio se realizará **Linfadenectomía pélvica**.
- **La linfadenectomía paraaórtica** se realizará en los siguientes casos (Guía de la FIGO para la estadificación y la práctica clínica del año 2000):
 - Cuando los ganglios pélvicos sean positivos (biopsia intraoperatoria si hay sospecha clínica o radiológica).
 - Cuando exista sospecha de afectación de los ganglios aórticos o iliacos comunes.
 - Cuando exista afectación de los anejos.
 - Cuando exista infiltración miometrial mayor del 50% (estadio IC o superior, con cualquier grado de diferenciación. El estadio IIA con infiltración miometrial inferior al 50%, se tratará como los estadios IB G1G2).
 - En los tipos histológicos de alto riesgo: células claras y seroso papilar.

II. LAPAROSCOPIA Y CIRUGIA VAGINAL.

En los estadios iniciales existen Evidencias Científicas de que la histerectomía vaginal con linfadenectomía por vía laparoscópica, con menor morbilidad, obtiene los mismos resultados de intervalo libre de enfermedad y de supervivencia que la laparotomía (6), por lo que si existe experiencia quirúrgica puede ser realizada. Nivel de Evidencia B

Sólo se indicará en los casos en los que el estudio de extensión preoperatorio presuponga un estadio I o II, y las condiciones de la paciente lo permitan. El estadio III contraindica la vía vaginal.

Los pasos serían:

- Laparoscopia: Exploración de la pelvis y cavidad abdominal, para descartar el estadio III, en que estaría contraindicada la vía vaginal. Lavado con suero salino de la cavidad abdominal para estudio citológico. Desinserción del útero y de los anejos de la pelvis.
- Histerectomía vaginal y estudio peroperatorio de la pieza, si es necesario, para la indicación de Linfadenectomía pélvica o paraaórtica.
- Linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica, en un segundo tiempo laparoscópico en caso de que estén indicadas.

TRATAMIENTO QUIRURGICO POR ESTADIOS.

La **cirugía** es considerada en la actualidad el tratamiento más importante para el cáncer endometrial en la mayoría de las pacientes y el tratamiento inicial tanto para carcinomas localizados como avanzados.

ESTADIO I

Estadio IA G1 : Histerectomía total más doble anexectomía y lavado de la cavidad abdominal con suero salino para estudio citológico.

Estadio IA G2: Cirugía estándar y Linfadenectomía pélvica.

Estadio IA G3: Cirugía estándar. Linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

Estadio IB G1: Cirugía estándar y Linfadenectomía pélvica.

Estadíos IB G2: Cirugía estándar y Linfadenectomía pélvica.

Estadio IB G3: Cirugía estándar y Linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

Estadíos IC G1G2G3: Cirugía estándar y Linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

ESTADIO II

Estadio IIA G1G2 con infiltración miometrial inferior al 50%: Cirugía estándar y Linfadenectomía pélvica.

Estadio IIA G3 y IIA con infiltración miometrial superior al 50%: Cirugía estándar y Linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

Estadio IIB G1 G2 G3: Tres opciones:

- Histerectomía Radical (Parametriectomía) y Linfadenectomía pélvica y paraaórtica.
- Si se realiza la cirugía estándar debe ser seguida de irradiación postoperatoria.
- RT intracavitaria y externa seguida de Histerectomía con salpingooforectomía bilateral.

ESTADIO III

Estadío IIIA: Cirugía estándar y Linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

Estadío IIIB: Cirugía estándar, extirpación de afectación vaginal con márgenes libres y Linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

Si se extiende a la pared pélvica: Radioterapia seguida de Cirugía estándar. En caso de pacientes inoperables o que exista una contraindicación para el Tratamiento radioterápico estaría indicado el tratamiento hormonal y/o la Quimioterapia.

ESTADIO IV

En estos estadios hay que individualizar los casos y actuar según el alcance de las lesiones.

1.-En los casos de afectación central limitada a la pelvis, valoración de la exenteración anterior o posterior con Radioterapia postoperatoria.

2.-En caso de enfermedad avanzada, sin opción de tratamiento quirúrgico, la RT +/- la braquiterapia es el ttº de elección.

3.- En caso de afectación metastásica a distancia, el ttº de elección sería: tratamiento hormonal con Progestágenos o Quimioterapia paliativa.

TRATAMIENTO DE LOS CASOS AVANZADOS.

En los estadios avanzados III y IV, las opciones de tratamiento se encuentran en evaluación clínica, no existiendo un tratamiento estándar evidente. Sin embargo, las cuestiones que rodean su adecuado manejo incluyen la cirugía citorreductora radical extensa, linfadenectomía de ganglios linfáticos macroscópicamente positivos, radioterapia de rayo externo y braquiterapia complementaria, y el tratamiento sistémico con quimioterapia citotóxica versus terapia hormonal.

En aquellos estadios avanzados, III y IV, la **cirugía radical con máxima citorreducción** debería ser el objetivo terapéutico, o al menos debería ser tan completa como fuese posible para posteriormente aplicar un tratamiento complementario.

En estadios avanzados la probabilidad de invasión linfática aumenta, por lo que en la misma línea de obtener una citorreducción óptima estaría el realizar una linfadenectomía completa reglada, sobre todo si muestran afectación

macroscópica. En este sentido, varios estudios han sugerido que la linfadenectomía puede mejorar la supervivencia total en estas pacientes con o sin confirmación histológica de invasión linfática. Onda y cols (7) aportaron una tasa de supervivencia del 75% a 5 años en 20 pacientes con ganglios linfáticos paraaórticos positivos sometidos a citorreducción completa con linfadenectomía extensa y radioterapia postoperatoria. Corn y cols.(8) también encontraron mejor control local y supervivencia en aquellos pacientes con resección de ganglios linfáticos paraaórticos macroscópicamente positivos y radioterapia que otro grupo de pacientes que en tales condiciones recibieron sólo radioterapia. Similares datos han sido publicados cuando se observó el papel de la resección de los ganglios linfáticos pélvicos positivos.

En estadios IV con afectación metastásica a distancia el ttº de elección sería:

- a) Tto hormonal con progestágenos, con respuestas entre el 15 y el 30%
- b) Quimioterapia paliativa: no existe un esquema estándar de QT para estos pacientes. Existen estudios que demuestran actividad con adriamicina, cisplatino, taxol etc.

En HURS, en la actualidad y de manera asistencial, en 1ª línea de enfermedad metastásica se utiliza el esquema CAP (genoxal 750mg/m², adriamicina 50mg/m² y cisplatino 75mg/m²), cada 21 días, valorando respuesta tras el 3º ciclo, administrando un máximo de seis ciclos.

En general, las pacientes con enfermedad avanzada deben ser tratadas dentro de ensayos clínicos, siempre que sea posible.

No existen evidencias para el tratamiento complementario con gestágenos (tras cirugía y/o radioterapia). Nivel de Evidencia A.

La radioterapia no es efectiva en pacientes con riesgo bajo o intermedio en relación a la supervivencia, pero puede reducir las recidivas. Nivel de Evidencia A.

Está indicada en casos con ganglios positivos y estadios avanzados. Puede usarse en presencia de factores de riesgo para el control local. En pacientes a las que se les ha efectuado estadificación quirúrgica, se recomienda la braquiterapia en los casos de alto riesgo con ganglios negativos.

ENFERMEDAD RECURRENTE.

Se utilizarán los esquemas de QT y/u hormonoterapia, siempre que no sean candidatas a cirugía o RT.

Al igual que ocurre con el cáncer endometrial avanzado, la enfermedad neoplásica endometrial recurrente también ha sido tratada con radioterapia y quimioterapia, pero existen estudios que sugieren que la cirugía radical en pacientes seleccionadas puede mejorar la supervivencia a largo plazo. Como se ha demostrado en el carcinoma de ovario, las pacientes con cáncer endometrial recurrente en quienes se consigue una resección quirúrgica completa, se beneficiarán de una mayor supervivencia global, como mostraron Scarabelli y cols (9).

La **exenteración pélvica**, por lo general reservada para pacientes con recurrencia central de carcinoma de cérvix, ha sido también aplicada en pacientes con carcinoma endometrial recurrente. La supervivencia a largo plazo (5 años) descrito por Barakat y cols (10) del 20%, en una serie de 44 pacientes, y del 45% relatado por Morris y cols (11) en una serie de 20 pacientes, sugiere que la exenteración pélvica es una opción de tratamiento potencialmente curativa para pacientes seleccionadas con recurrencia central del cáncer endometrial que han agotado otras modalidades de tratamiento, aunque las tasas de complicación sean significativas. Este procedimiento, por tanto, ha de ser reservado para pacientes aptos, desde el punto de vista médico, para sufrir una cirugía radical y que al mismo tiempo tengan una posibilidad razonable de curación.

Son consideradas **contraindicaciones formales para realizar la exenteración pélvica total**, al igual que en el carcinoma de cérvix, las metástasis a distancia, el compromiso neoplásico de la pared pélvica lateral o del nervio ciático, la obstrucción venosa de las extremidades y el compromiso retroperitoneal.

Se consideran **contraindicaciones relativas** la hidronefrosis uni o bilateral, obesidad mórbida, inhabilidad para cuidados de estoma, enfermedad sistémica mayor y senilidad, referida ésta última a la edad fisiológica más que a la cronológica (Índice de Karnofsky Performance Status > 70) (12).

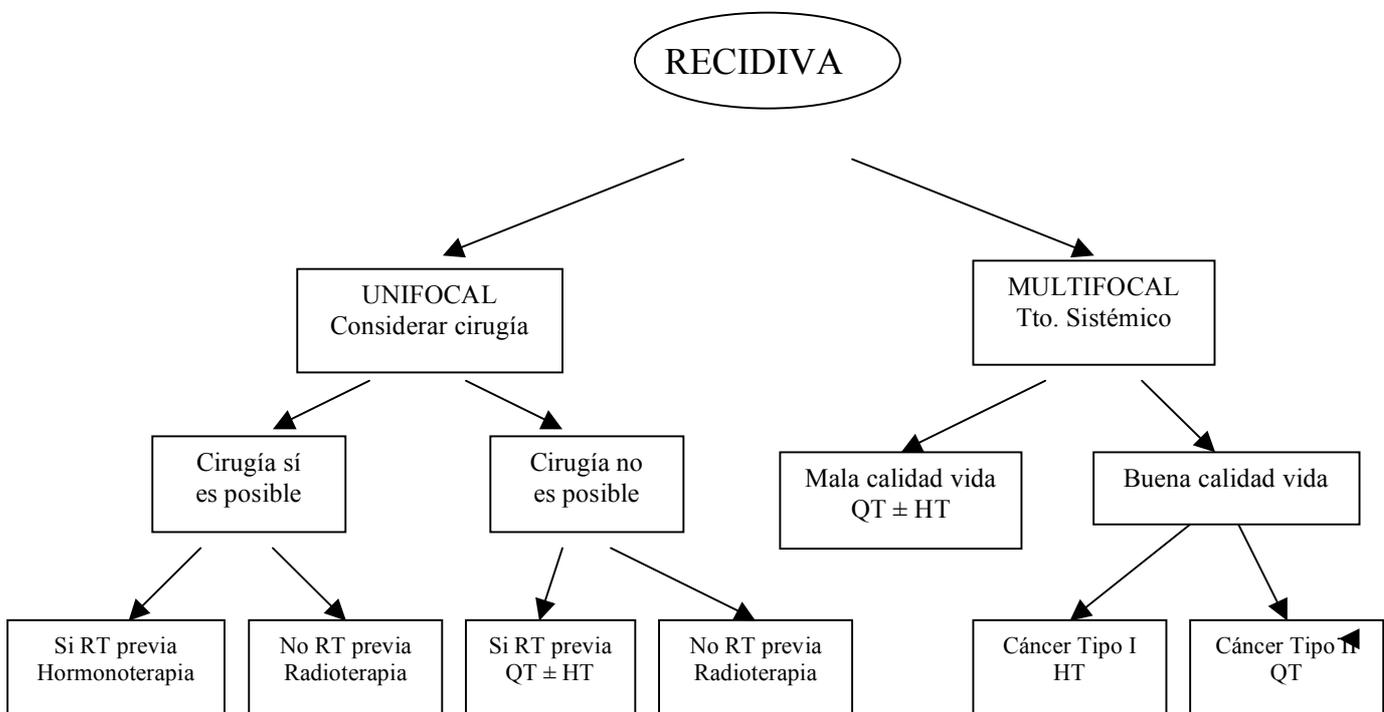
En el caso de pacientes con recidivas localizadas (ganglios linfáticos pélvicos y periaórticos) o metástasis distales en sitios determinados, la irradiación puede ser una terapia paliativa eficaz.

En casos aislados, la irradiación pélvica puede ser curativa en la recurrencia puramente vaginal cuando no se ha usado radiación antes.

Las pacientes que presentan receptores de estrógeno y progesterona positivos son las que mejor responden a la terapia de progestinas (13).

El estado tumoral pobre en receptores puede predecir tanto la respuesta desfavorable a las progestinas como mejor respuesta a la quimioterapia citotóxica (14). Las pruebas indican que el tamoxifeno (20 mg dos veces al día) produce una tasa de respuesta de 20% en quienes no responden a la terapia estándar de progesterona.

Los ensayos clínicos resultan apropiados en aquellas pacientes cuya enfermedad recurre con metástasis distante y que no responden a la terapia hormonal. La doxorrubicina es el fármaco más activo de los empleados, con una respuesta útil pero temporal en el 33% de las pacientes con enfermedad metastásica. El paclitaxel también muestra una actividad significativa. Para mayor información sobre ensayos clínicos en curso, consulte el [portal de Internet del NCI](#).



QT: Quimioterapia

HT: Hormonoterapia

Protocolo de la recidiva del World Journal of Surgical Oncology, 2004

CASOS INOPERABLES

- **Por las características del tumor:** A esta conclusión se llega por el estudio de extensión realizado o una vez iniciado el acto quirúrgico.
 1. Si los parametrios están infiltrados hasta la pared pélvica
 2. Si existen extensas metástasis vaginales
 3. Si hay afectación vagino-rectal o metástasis distantes

- **Por las características de la paciente:**
 1. Por obesidad extrema (IMC > 40 kg/m²)
 2. Edad – Estado cognitivo
 3. Contraindicación médico - anestésica

El concepto de “cáncer inoperable”, es para algunos autores, aquellos casos en los que no se puede realizar una cirugía estándar. Algunos proponen en estos casos realizar una Histerectomía vaginal con algunas condiciones (que la RM indique una infiltración <50 %, que sea un G1 y que el CA 125<20 UI/ml), de esta manera hacen una citorreducción para aplicar después el tratamiento adyuvante.

Eltabbakh y cols. (1997) en estadios IA-IB (G1-G2) obtienen con HTDA + BQT obtienen una supervivencia del 96,7 %

Massi y cols. (1996) en casos similares obtienen con la HT+DA vaginal una supervivencia a los 10 años del 87 % y para la vía abdominal del 90 %.

La SEGO recomienda en estos casos inoperables la vía vaginal con las siguientes condiciones:

- Tumores bien diferenciados
- Infiltración < 50 %
- Se contraindica si el útero es grande y puede salir material al exterior.
- Debe realizarse anexectomía bilateral.

CASOS ESPECIALES

Carcinoma en pieza de una Histerectomía Vaginal por Prolapso Uterino:

1. Si es de bajo riesgo : Observación
2. Si es de alto riesgo: Completar cirugía o Radioterapia u Hormonoterapia, dependiendo del estado de la paciente.

Carcinoma en pieza de una Histerectomía por Hiperplasia atípica u otra causa:

Radioterapia dependiendo del estadio posquirúrgico.

RADIOTERAPIA.

En estos estadios avanzados, la **radioterapia** adyuvante tras la cirugía se ha convertido en terapia vinculada a ésta y ha mostrado mejorar el pronóstico de las pacientes, en relación con la reducción de las tasas de recidiva aunque no mostró impacto en la supervivencia (15, 16).

Reservada como tratamiento único para pacientes inoperables, bien por su extensión irreseccable a pared pélvica como por el pésimo estado funcional de la paciente, la radioterapia radical con braquiterapia intrauterina se ha mostrado curativa (17). Sin embargo, siguen las controversias en cuanto a la radioterapia preoperatoria, inicialmente abandonada en su práctica por la interferencia con el adecuado estadiaje quirúrgico y por no haber mostrado beneficios con respecto a la radioterapia postoperatoria (18).

TRATAMIENTO ADYUVANTE TRAS ESTADIAJE QUIRÚRGICO COMPLETO : ESTADIO I

En estadio I la Radioterapia externa mejora el control pélvico, pero no ha demostrado aumentar la supervivencia. Además, no hay estudios que comparen en estadio I, la RT adyuvante externa frente a la braquiterapia intracavitaria . Por este motivo, según los factores de riesgo se valorará una opción u otra de radioterapia.

En estadios avanzados , con ganglios pélvicos positivos, la RT pélvica aumenta la supervivencia libre de enfermedad del 57% al 72% (19).En caso de ganglios paraórticos positivos, la radioterapia postoperatoria mejora la mediana

de supervivencia de 27 a 43 meses (20), y beneficia significativamente a las pacientes con metástasis ganglionares microscópicas.

- a) Como Factores pronósticos adversos se considerarán: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral, profundidad de la invasión y afectación del tercio externo del útero.
- b) Todas las recomendaciones son categoría 2 A, salvo otras indicaciones.

	G1-G2	G3
IA	Observación	Observación o Braquiterapia vaginal +- RT pélvica (2B)
IB (< 50%)	Observación	Braquiterapia vaginal +- RT pélvica (2B)
IC	Braquiterapia vaginal +- RT pélvica (2B)	RT pélvica y/o Braquiterapia vaginal (2B)

**TRATAMIENTO ADYUVANTE TRAS ESTADIAJE QUIRÚRGICO
COMPLETO: ESTADIO II Y III A.**

		<i>G1</i>	<i>G2</i>	<i>G3</i>
<i>I IA</i>	<i>Invasión miometrial < 50%</i>	Braquiterapia vaginal	Braquiterapia vaginal	Braquiterapia vaginal +/- RT pélvica
	<i>Invasión miometrial > 50%</i>	Braquiterapia vaginal +/- RT pélvica	Braquiterapia vaginal +/- RT pélvica	RT pélvica + Braquiterapia vaginal
<i>I IB</i>		Braquiterapia vaginal + RT pélvica	Braquiterapia vaginal + RT pélvica	RT pélvica + Braquiterapia vaginal
<i>III A</i>	<i>Citología positiva, tumor en fundus, no invasivo</i>	observación	observación	RT pélvica +/- Braquiterapia vaginal
	<i>El resto</i>	RT pélvica +/- Braquiterapia vaginal +/- RT paraortic	RT pélvica +/- Braquiterapia vaginal +/- RT paraortic	RT pélvica +/- Braquiterapia vaginal +/- RT paraortic

TRATAMIENTO ADYUVANTE TRAS ESTADIAJE QUIRÚRGICO

COMPLETO : ESTADIO III B, III C, IV. G1, G2, G3.

III B	RT pélvica + Braquiterapia vaginal+- RT paraorticos
III C	RT pélvica +/- Braquiterapia vaginal+- RT paraorticos
IVA , IV B	RT (abdomino) pélvica +/- Braquiterapia vaginal+- RT paraorticos

TRATAMIENTO ADYUVANTE TRAS ESTADIAJE QUIRÚRGICO

INCOMPLETO:

1. Se realizará reestadaje mediante estudio de extensión con TC abdominopélvico.

IA, G1,G2	Observación
IB, G1	Observación
IB, G2	Observación o Braquiterapia vaginal +- RT pélvica
IIA, G1-2(invasión miometrial< 50%)	Observación o Braquiterapia vaginal +- RT pélvica
IC; IIA (invasión miometrial>50%), IIB o G3	RT pélvica + Braquiterapia vaginal
> III	Mismo tratamiento que tras cirugía completa

QUIMIOTERAPIA.

Aquellas pacientes no candidatas a cirugía ni a radioterapia, que se encuentran en estadio III, o bien aquellas con metástasis a distancia, especialmente metástasis pulmonares, pueden tratarse con **terapia hormonal (21, 22)**. El tratamiento hormonal más común está basado en agentes progestacionales que producen respuestas antitumorales favorables hasta en 15% a 30% de las pacientes, asociándose estas respuestas con una mejora significativa de la supervivencia. Los agentes progestacionales estándar son hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona y megestrol .

Otras opciones de tratamiento sistémico, como la **quimioterapia citotóxica (23, 24, 25, 26)**, se encuentran en periodo de evaluación clínica. No existe un programa quimioterápico estándar para las mujeres con cáncer de endometrio metastático. Doxorrubicina y cisplatino causan tasas de respuesta más altas que doxorrubicina sólo. Paclitaxel también ha mostrado actividad y asociado a cualquiera de los regímenes previos mostró ligera mejora de supervivencia. El empleo de combinaciones menos tóxicas basadas en taxanos y carboplatino requiere de futuros estudios. Debe considerarse, por tanto, que todas las pacientes con enfermedad avanzada podrían ser aptas para participar en ensayos clínicos que evalúen diferentes esquemas de quimioterapia.

SEGUIMIENTO

1. DE BAJO RIESGO:

Los dos primeros años: revisiones cada seis meses.

- En cada visita: Anamnesis, Exploración física, Analítica general con CA125 y Citología.
- Al año: Rx. de tórax y Mamografía.
- A los dos años: TAC abdominopélvico.

Del 2° al 5° año y años posteriores: revisiones anuales.

- En cada visita: Anamnesis, Exploración física, Analítica general con CA125 y Citología.
- Mamografía anual.

2. DE ALTO RIESGO:

Los dos primeros años: Revisiones cada tres meses.

- En cada visita: Anamnesis, Exploración física, Analítica general con CA125 y Citología.
- Cada 6 meses: Rx. De tórax y Ecografía abdómino-pélvica, si no se realiza la TAC anual.
- Al año: TAC abdominopélvico y Mamografía.

Del 2° al 5° año: Revisiones cada seis meses.

- En cada visita: Anamnesis, Exploración física, Analítica general con CA125 y Citología.
- Al año: Rx. De Tórax, Ecografía abdómino-pélvica y **Mamografía.**

A partir de los 5 años: Revisiones anuales.

- En cada visita: Anamnesis, Exploración física, Analítica general con CA125, Citología y **Mamografía.**

A los 10 años: Estudio de extensión completo.

- Exploración física, Analítica general con CA125, Citología, Mamografía, TAC abdómino-pélvico y Gammagrafía.

LUGAR DE SEGUIMIENTO

- Sólo tratamiento quirúrgico: Revisiones en Consulta de Ginecología Oncológica.
 - Tratamiento quirúrgico y/o radioterápico:
 - 1ª Consulta a los tres meses en Oncología-RT.
 - 2ª Consulta a los seis meses en Ginecología.
 - 3ª Consulta a los 9 meses en Oncología-RT.
 - 4ª Consulta a los 12 meses en Ginecología.
- Entre el 2º y 5º año postratamiento alternando Oncología RT y Ginecología cada 6 meses:
- .La RM la solicita Oncología RT.
 - .La RX de Tórax Ginecología.
- Continuar controles anuales alternando Oncología RT y Ginecología.

ANEXO I: Marcadores tumorales en cáncer de endometrio (por extensión, válido tb para adenocarcinoma de cervix).

CA125	Sinónimos	MUC-16	
	Consideraciones preanalíticas	Evitar su determinación después de la cirugía: primera determinación prequirúrgica.	
		No medir si hay derrames serosos concomitantes.	
	Uso (1, 2):	Screening	No
		Diagnóstico	No
		Seguimiento (2 variaciones seguidas del 25%)	Sí
Diagnóstico precoz de recidiva		Sí	
Limitaciones	P.ej.: El 50% de los tumores de células claras no lo elevarán		
Sensibilidad	Desde un 15-20% (estadio I) hasta el 80% aprox. (estadio IV)		
CEA	Conjuntamente con CA125	Su elevación pretratamiento se relacionaría con infiltración miometrial, vascular y/o existencia de enfermedad extrauterina, así como con el tipo histológico (poca evidencia)	
CA19.9			

Elevaciones de CA125 en patologías benignas y malignas.

Proceso	% aproximado de pacientes con CA125 sérico > 35 kU/L
Endometriosis	24
tumores ováricos benignos	10
Salpingitis aguda	40
Salpingitis crónica	8
Mioma uterino	10
Cirrosis	67
Cirrosis con ascitis	100
Hepatitis crónica activa	10
Pancreatitis aguda	32
Pancreatitis crónica	2
Insuficiencia renal	15

CA125 y procesos no malignos

Neoplasia	% aproximado de pacientes con CA125 sérico > 35 kU/L
Endometrial	31-33
Cervical	25
Mama	17-20
Colorrectal	15
Páncreas	52-58
Pulmón	29-37
Hígado	50-78
Gástrica	30
Tracto biliar	46
Ovario (epitelial)	50 (estadios I) - 90 (estadios IV)

CA125 y procesos malignos.

CA125 podría estar más expresado en células glandulares y luminales en hiperplasias adenomatosas grado III, incluso más que en adenocarcinoma, por lo que podría ser un marcador de situaciones precancerosas (poca evidencia).

CA125 podría ser dependiente del nivel de estrógenos, por lo que quizá, la terapia antiestrogénica podría dar niveles falsamente bajos (poca evidencia)

ANEXO II: INFORME DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

Intraoperatoria SI ___ (Referir N°) ___. NO ___

N° Total Bloques:

Especificar procedencia (de cada n°)

N° Refs. Previas: _____

Patólogo: _____

CÁNCER ENDOMETRIO: PROTOCOLO DIAGNÓSTICO/PRONÓSTICO (CAP). Actualizado 01/2005. Aplicable únicamente a los cánceres invasivos. Basado en el TNM (AJCC/UICC), 6ª edición, 01/2003, y en los informes de la FIGO de los años 2001 y 2003.

EXAMEN MACROSCÓPICO

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

___ Histerectomía ___ Histerectomía Radical (incluye parametrios)

___ Exenteración Pelviana

___ Otro (especificar): _____ ___ No especificable

*** LOCALIZACIÓN TUMOR**

* Especificar localización/es, si se conoce/n: _____

___ No Determinable

TAMAÑO DEL TUMOR

Dimensión máxima: ___ cm * Dimensiones adicionales: ___ x ___ cm

___ No puede determinarse (ver Comentario)

OTROS ÓRGANOS PRESENTES

___ Ninguno ___ Ovario Dcho. ___ Ovario Izq.

___ Trompa Dcha. ___ Trompa Izq.

___ Vejiga urinaria ___ Vagina ___ Recto

___ Otro/s (especificar): _____

ESTUDIO MICROSCÓPICO

TIPO HISTOLÓGICO

- Adenocarcinoma Endometrioide, convencional
- Adenocarcinoma Endometrioide, variante secretora
- Adenocarcinoma Endometrioide, variante de célula ciliada
- Adenocarcinoma Endometrioide, con metaplasia esamosa,
- Carcinoma Adenoescamoso
- Adenocarcinoma Seroso
- Adenocarcinoma de Células Claras
- Adenocarcinoma Mucinoso
- Carcinoma Escamoso
- Carcinoma Mixto (especificar tipos y porcentajes): _____
- Carcinoma Indiferenciado
- Otro (especificar): _____
- El tipo de Carcinoma no puede determinarse

GRADO HISTOLÓGICO *(Este sistema se aplica principalmente al carcinoma endometrioide)*

- No aplicable GX: No puede evaluarse
- G1: 5% o menos de crecimiento sólido no escamoso
- G2: 6% a 50% de crecimiento sólido no escamoso
- G3: Más del 50% de crecimiento sólido no escamoso
- Otro (especificar): _____

INVASIÓN MIOMETRIAL

- No invasión
- Invasión presente
- Especificar profundidad de invasión: <50% >50%
- Especificar el espesor del miometrio: mm

ESTADIAJE POSTQUIRÚRGICO

TNM (Entre paréntesis correspondencia Estadio FIGO)

TUMOR PRIMARIO { pT }

___ pTX (--): El tumor primario no puede evaluarse

___ pT0 (--): No evidencia de tumor primario

___ pTis (0): Carcinoma in situ

pT1 (I): Tumor confinado al cuerpo uterino

___ pT1a (IA): Tumor limitado al endometrio

___ pT1b (IB): El tumor invade menos de la mitad del miometrio

___ pT1c (IC): El tumor invade la mitad o más del miometrio

pT2 (II): El tumor invade el cérvix, pero no se extiende más allá del útero

___ pT2a (IIA): Afectación glandular endocervical sólo

___ pT2b (IIB): Invasión del estroma cervical

pT3 (III): Crecimiento tumoral local y/o regional incluido en T3a, T3b, N1, y FIGO IIIA, IIIB, y IIIC

___ pT3a (IIIA): El tumor infiltra serosa, parametrios, y/o anexo (extensión directa o metástasis)

* ___ pT3a (IIIA): El tumor afecta la serosa, parametrios, y/o anexo (extensión directa o metástasis) y/o células de cáncer en ascites o lavado peritoneal

___ pT3b (IIIB): Invasión de vagina (extensión directa o metástasis), rectal o de la pared de la ampolla (sin afectación de la mucosa), o de la pared pelviana (pelvis congelada)

___ pT4 (IVA): El tumor invade la mucosa de la ampolla y/o mucosa del intestino

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (pN)

TNM (FIGO)

___ pNX: No puede evaluarse

___ pN0: No evidencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales

___ pN1: (IIIC): Metástasis en ganglios linfáticos regionales

Especificar: N° ganglios examinados: ___ N° ganglios metastatizados: ___

METÁSTASIS A DISTANCIA (pM)

TNM (FIGO)

___ pMX: No puede evaluarse

___ pM1 (IVB): Metástasis a distancia

* Especificar localización (es), si se conoce: _____

MÁRGENES QUIRÚRGICOS

___ No pueden evaluarse

___ Libres de tumor

* Distancia del carcinoma invasivo al margen más cercano: ___ mm

* (Especificar el margen): _____

___ Afectado por Carcinoma invasivo

(Especificar márgen/es): _____

INVASIÓN VENOSA/LINFÁTICA [V/L] (VASO GRANDE/PEQUEÑO)

___ Ausente ___ Presente ___ Indeterminable

*RESULTADOS PATOLÓGICOS ADICIONALES

* ___ Ninguno reseñable

* ___ Hiperplasia

* ___ Simple * ___ Compleja (Adenomatosa)

* ___ Hiperplasia Atípica

* ___ Simple * ___ Compleja (Adenomatosa)

* ___ Otra (especificar): _____

ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS COMPLEMENTARIOS (Especificar cada uno de los Acs testados y reflejar resultados (intensidad inmunotinción y % de células marcadas) y Receptores de progesterona.

RESUMEN DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE FINAL

ACLARACIONES SUPLETORIAS.-

1.- Cambios introducidos, en relación con la edición previa del TNM

. #La categorización TNM y el Estadaje por Grupos no se ha modificado respecto a la 5ª edición del *Manual de Estadaje del Cáncer* de la AJCC

Se ha actualizado la Clasificación de la OMS para incluir:

- *Los criterios de Invasión Estromal*
 - *La Neoplasia Intraepitelial Endometrial (NIE)*
-

2.- Cumplimentación de Datos

En el Protocolo del Cáncer de Endometrio los **datos señalados con un asterisco (*) no son requeribles** para la cumplimentación del Informe AP acreditado por la Comisión del Cáncer en USA. Estos datos pueden ser clínicamente importantes, pero **su utilización aún no está validada o su aplicación no está estandarizada** de manera regular. Alternativamente, pueden existir datos necesarios que no estén disponibles o que sean inaplicables por el patólogo en el momento de la valoración anatomopatológica del espécimen.

El **apartado precedido** del signo **&&&** corresponde a **datos complementarios Inmunohistoquímicos** que opcional o reglamente se incluían en los **Protocolos iniciales** confeccionados en el **SAP** del CHT.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003.
2. Finnish Medical Society Duodecim. Gynaecological ultrasound examination. : EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2005.
3. Levine DA, Hoskins WJ. Update in the management of endometrial cancer. *Cancer J*. 2002 May-Jun; 8 Suppl 1:31-40.
4. Bremond A, Bataillard A, Thomas L, et al. Standards, Options and Recommendations 2000: non metastatic endometrial cancer. *Bull Cancer* 2002 Jul-Aug; 89(7-8): 697-706.
5. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005 Aug 6-12; 366(9484): 491-505.
6. Obermair A et al. Total laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer: patterns of recurrence and survival. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 789-93.
7. Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K et al. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997; 75: 1836-1841.
8. Corn BW, Lanciano RM, Greven KM et al. Endometrial cancer with para-aortic adenopathy patterns of failure and opportunities for cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 223-227.
9. Scarabelli C, Campagnutta E, Giorda G, et al. Maximal cytoreductive surgery as a reasonable therapeutic alternative for recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998 Jul; 70(1): 90-93.
10. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999 Oct; 75(1): 99-102.
11. Morris M, Alvarez RD, Kinney WK, et al. Treatment of recurrent adenocarcinoma of the endometrium with pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 1996 Feb; 60(2): 288-291.
12. Quinn MA, Campbell JJ: Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 32 (1): 1-3, 1989. [PUBMED Abstract]

13. Kauppila A: Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. *Acta Oncol* 28 (4): 561-6, 1989. [PUBMED Abstract]
14. Kauppila A, Friberg LG: Hormonal and cytotoxic chemotherapy for endometrial carcinoma. Steroid receptors in the selection of appropriate therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 101: 59-64, 1981. [PUBMED Abstract]
15. Nelson G, Randall M, Sutton G et al. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 211-214.
16. Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN, et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2005 Jun; 97(3): 755-63.
17. Einhorn N, Trope C, Ridderheim M, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in uterine cancer (corpus uteri). *Acta Oncol*. 2003; 42(5-6): 557-561.
19. 18. Lentz SS. Advanced and recurrent endometrial carcinoma: hormonal therapy. *Seminars in Oncology* 1994; 21 (1): 100-106.
20. Lukka. Adjuvant radiotherapy in women with stage I Endometrial cancer: A practice guideline. Program in evidence-based care (PEBC). Cancer Care Ontario. March 9, 2006
21. ACOG practice bulletin. *Obstetrics Gynecology*. 106 (2) pg 413. August 2005.
22. Kauppila A, Friberg LG: Hormonal and cytotoxic chemotherapy for endometrial carcinoma. Steroid receptors in the selection of appropriate therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 101: 59-64, 1981. [PUBMED Abstract]
23. Quinn MA, Campbell JJ: Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 32 (1): 1-3, 1989. [PUBMED Abstract]
24. Cornelison TL, Baker TR, Piver MS, et al.: Cisplatin, adriamycin, etoposide, megestrol acetate versus melphalan, 5-fluorouracil, medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 59 (2): 243-8, 1995. [PUBMED Abstract].
25. Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, et al.: A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 62 (2): 278-81, 1996. [PUBMED Abstract]

26. Carey MS, Gawlik C, Fung-Kee-Fung M, et al. Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Jan 21; [Epub ahead of print]
27. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al.: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22 (11): 2159-66, 2004. [PUBMED Abstract]