



Orta-yüksek Risk ve Yüksek Risk Endometrium Kanseriinde Adjuvan Tedavide Radyoterapi: Derleme Makalesi

Radiotherapy in Adjuvant Therapy in High-intermediate Risk and High Risk Endometrial Cancer: A Review Article

İD Mihriban Erdoğan¹, İD Zeliha Güzelöz¹, İD Gönül Demir¹, İD Cüneyt Ebruli¹, İD Ferhat Eyiler¹, İD Murat Keser², İD Olçun Ümit Ünal², İD Mustafa Emiroğlu³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

Atf: Erdoğan M, Güzelöz Z, Demir G, Ebruli C, Eyiler F, Keser M, Ünal OÜ, Emiroğlu M. Radiotherapy in Adjuvant Therapy in High-intermediate Risk and High Risk Endometrial Cancer: A Review Article. J Tepecik Educ Res Hosp 2023;33(1):7-11

Öz

Uterus kanserlerinde, grad (G), myometriyal invazyon derinliği, lenf nodu (LN) tutulumu dışında, histoloji, lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı, tümör çapı, yaş ve evre diğer iyi tanımlanan klinikopatolojik prognostik faktörler arasındadır. Bu faktörlerin varlığına göre hastalar düşük-orta ve yüksek riskli grup olarak sınıflandırılmıştır. Uterus kanserinin %80-85'i erken evre olup, hastaların %15-20'si ise ileri evre yüksek riskli grubu oluşturur. Adjuvan tedavilerde, progresyonsuz sağkalımı artırmak ve toksisite oluşturmak arasındaki seçimi yapabilmek için belki de nüks etme potansiyeli daha yüksek stage III-IV hastaları belirlemek ve onlara kombine tedaviler yapmak bir seçenek olabilir. Pozitif paraaortik/pelvik LN metastazi, cerrahi sonrası gross rezidü varlığı, birden fazla ekstrasuterin yayılım olması, yüksek G, LVI varlığı, peritoneal yayılım, papiller/clear cell histoloji ve ileri yaş gibi kötü risk faktörleri daha agresif tedavi kararını verirken bize yardımcı olabilecek parametreler olabilir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, adjuvan tedavi, radyoterapi, orta-yüksek risk, yüksek risk

Abstract

In uterine cancers, except grade (G), depth of myometrial invasion, lymph node (LN) involvement; histology, presence of lymphovascular invasion (LVI), tumor size, age, and stage are among other well-defined clinico pathological prognostic factors. According to the presence of these factors, the patients were classified as low-intermediate and high-risk groups. 80-85% of uterine cancer is an early stage, and 15-20% of patients constitute the advanced high-risk group. In adjuvant therapies, to be able to choose between increasing progression-free survival and inducing toxicity, perhaps identifying stage III-IV patients with higher relapse potential and giving them combined therapies may be an option. Poor risk factors such as positive paraaortic/pelvic LN metastasis, postoperative gross residue, multiple extraperitoneal spread, high G, lymphovascular invasion, peritoneal spread, papillary/clear cell histology, and advanced age can help us in making more aggressive treatment decisions.

Keywords: Endometrial cancer, adjuvant therapy, radiotherapy, high-intermediate risk, high risk



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Zeliha Güzelöz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 506 401 96 42 **E-posta:** zelihaguzeloz@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3719-5748

Geliş tarihi/Received: 04.03.2021
Kabul tarihi/Accepted: 26.05.2021

Giriş

Uterus kanserinin %80-85'i erken evre olup, uterusu sınırlıdır ve bu olgularda 5 yıllık sağkalım %85-90 aralığındadır. Hastaların %15-20'si ise ileri evre yüksek riskli grubu oluşturur ve 5 yıllık sağkalım evre II olgularda %75-85, evre III olgularda %50-65, uzak metastaz gelişmiş evre IV olgularda ise bu oran %20-25 dir. Uterus kanserinde nüksler; vaginal, vagina dışı pelvik, paraaortik veya uzak organ metastazı şeklinde ortaya çıkabilir. Nüksler %80-90 oranında ilk üç yılda karşımıza gelir ve nükslerin %70-75'ini, vaginal güdük nüksleri oluşturur. Uterus kanserlerinde prognostik faktörleri inceleyen ilk araştırmalardan biri 1987 yılında yayınlanan GOG 33 çalışmasıdır. Grad (G) yükseldikçe myometriyal invazyonun arttığını ve yüksek G-derin myometriyal invazyon birlikteliğinde ise lenf nodu (LN) metastaz olasılığının arttığını tespit etmişlerdir. Pelvik LN metastaz riski: Düşük risk (G1 ve endometrial) grubunda <%5, orta risk grubunda %5-10, yüksek risk (G3 ve ½ dışımyometriyal) grubunda >%10 olarak bildirmişlerdir⁽¹⁾. Uterus kanserlerinde, G, myometriyal invazyon derinliği ve LN tutulumu dışında, histoloji, lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı, tümör çapı, yaş ve evre diğer iyi tanımlanan klinikopatolojik prognostik faktörler arasındadır. Bu faktörlerin varlığına göre hastalar düşük-orta ve yüksek riskli grup olarak sınıflandırılmıştır. Risk gruplarını tanımlayan pek çok çalışma olup malesef risk tanımlamaları her merkezde farklılıklar göstermektedir. Ancak 2016 yılında yapılan ESMO-ESGO-ESTRO Consensus raporuna göre risk grupları 2009 FIGO evrelemesine göre şöyle sınıflandırılmıştır⁽²⁾;

- Düşük risk grubu: (IA G1-2): FIGO evre IA G1-2 ve LVI (-)
- Orta risk grubu: FIGO evre IB G1-2 ve LVI (-)
- Yüksek-orta risk grubu: FIGO evre IA G3 veya IA-B G1-2 ve LVI (+)
- Yüksek risk grubu: FIGO evre IB G3, II, III (rezidü-), endometrioid dışı histoloji (seröz papiller/clear cell)
- İleri risk grubu: FIGO evre III (rezidü+), evre IVA
- Metastatik: FIGO evre IVB

Endometrium kanserinde cerrahi tedavi olarak, total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomiye, lenfadenektominin (LND) eklenmesinin terapotik etkisi net değildir. İtalya ve İngiltere'den yapılan iki randomize çalışma (Benedetti ve MRC-ASTEC), düşük risk uterus kanserinde, lenfadenektominin sağkalım ya da hastalısız sağkalım üzerine etkili olmadığını göstermiştir^(3,4). Ancak IC G3'ten

itibaren yüksek risk grubunda lenfadenektomi yapılması önerilmektedir.

Orta risk ve yüksek-orta risk grubunda yapılmış cerrahi sonrası postoperatif radyoterapi (RT) ile izlemi karşılaştıran randomize çalışmalarda ve bir meta-analizde pelvik RT sağkalımı etkilemeksizin lokal-bölgesel nüksleri azaltmakta ancak toksisiteyi, özellikle de gastrointestinal sistem (GIS) yan etkilerini artırmaktadır (PORTEC-1, GOG 99, ASTEC/EN5, Cochrane meta-analiz). GOG 99 çalışmasında yüksek-orta risk grubu tanımı: G3, ≥50 myometriyal invazyon, LVI varlığı gibi kötü risk faktörlerinden, 70 yaşın üzerinde en az bir 50 yaş üzerinde en az iki ve yaştan bağımsız üç kötü risk faktörü varsa şeklindedir. Bu çalışmalarda yüksek-orta riskli grubun, RT'den daha fazla yararlandığı gözlenmiştir. Meta-analize göre RT, lokal-bölgesel nüksleri %70 oranında azaltmıştır. Evre I, endometrioid tip histolojili, G1-2 ve myometriyal invazyonu <%50 olan düşük risk grubunda nüks riski <%5 olduğu için adjuvan tedavi önerilmemiştir⁽⁵⁻⁸⁾. Yüksek-orta risk grubunda eksternal pelvik RT ile vaginal brakiterapiyi (VBT) karşılaştıran PORTEC-2 çalışmasında, brakiterapi kolunda locoregional relaps oranlarında istatistiksel anlamlı olmayan fark (%5,1 VBT vs %2,1 EBRT p=0,17) saptanmıştır. Bu çalışmayla VBT'nin daha az GIS yan etki ve etkin vaginal kontrol sağlaması nedeniyle yüksek-orta risk grubunda (60 yaşından büyük IC G1-2 ve 60 yaşından büyük IB G3, IIA) pelvik RT yerine VBT tercih edilmesi önerilmiştir⁽⁹⁾. Çalışmalar ışığında sonuç olarak düşük risk grubunda adjuvan tedaviye gerek olmadığını ve yüksek-orta risk grubunda %20-25'ler civarında olan nüks riski için adjuvan VBT tercih edilmesi gerektiğini söyleyebiliriz. Yüksek risk grubunda ise adjuvan pelvik RT standart tedavidir ve sağkalımı artırmadan nüksüz geçen süreyi uzatmaktadır. Acaba RT yerine kemoterapi (KT) versek sağkalım avantajı sağlayabilir miyiz? Yüksek risk grubunda yapılan ve KT'nin sağkalım avantajını gösteren ilk randomize çalışma GOG 122 çalışmasıdır. 2006 yılında yayınlanan bu çalışmada evre III-IV endometrioid ya da endometrioid dışı histolojili 422 olguya cerrahi sonrası ya tüm abdomen RT (30 Gy/20frk tüm batın + pelvik boost 15 Gy/8frk) ya da yalnız KT (8 kür doksorubisin-cisplatin) uygulanmıştır. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım KT kolunda daha iyi bulunmuş, ancak G3-4 toksisite KT kolunda %88 gibi yüksek bir oranda gözlenmiştir⁽¹⁰⁾. Takibinde yüksek risk grubunda adjuvan RT'yi adjuvan KT ile karşılaştıran 2006 ve 2008 yılında olmak üzere iki randomize çalışma daha yayınlanmıştır. Bunlardan biri Maggi ve ark.'nın⁽¹¹⁾ yaptığı İtalyan çalışmasıdır. Evre IC-III endometrioid histolojiye sahip 345 olguya yalnız RT (45-50

Gy pelvik/genişletilmiş alan RT) veya yalnız KT (5 kür siklo-doxo-cisp) uygulanmıştır. Medyan 95,5 aylık takip sonunda, 3, 5 ve 7 yıllık genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım farkı bulunmamıştır. Lokal yinelemeler ya da uzak metastaz oranları arasında da fark görülmemiş, G3 ve üzeri hematolojik toksisite KT kolunda daha fazla görülmüştür (%41). Diğer çalışma Susumu ve ark.'nın⁽¹²⁾ yaptığı Japon çalışmasıdır. Bu çalışmada GOG 122 çalışmasının KT kolunda daha iyi yanıt alınmış olunması ancak toksisitenin fazla çıkması nedeniyle RT alanı küçültülerek pelvik RT ve KT sayısı da azaltılarak medyan 3 kür verilecek şekilde dizayn edilmiştir. GOG 122'den bir diğer farkı da, İtalyan çalışmasında da olduğu gibi endometrioid dışı histolojiler çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Sonuç olarak ne genel sağkalım ne de progresyonsuz sağkalımda fark görülmezken, kollar arasında G3 ve üzeri toksisite farkı da gözlenmemiştir⁽¹²⁾. Adjuvan KT'nin, adjuvan RT'ye kıyasla sağkalım ve hastalısız sağkalımda iyileşme sağlayamaması üzerine, KT ile RT'nin birlikte kullanıldığı çalışmalar başlatılmıştır. Bunlardan biri Norveç diğeri Amerika'da başlatılan ve daha sonra verileri tek bir havuzda toplanıp, 2010 yılında yayınlanan NSGO/EORTC and the MaNGO çalışmasıdır⁽¹³⁾. Bu analizde evre I-III (yalnız pelvik nod pozitif) 534 yüksek risk grubu olgu, postoperatif RT kolu (45 Gy±VBT) ile RT ile KT'nin (dokso-cisp-3 kür) ardışık uygulandığı diğeri kol ile karşılaştırılmıştır. KT'nin cerrahi sonrası RT'ye ardışık olarak eklenmesi progresyonsuz sağkalımı artırmıştır [tehlike oranı (HR) 0,63 (%95 güven aralığı (CI) 0,41-0,99) p=0,009].

KT'nin ardışık uygulanması sonrasında eşzamanlı kullanımının irdelendiği çalışmalar gelmeye başlamıştır. 2006 yılında yayınlanan RTOG 9708 çalışması, evre III olgularda KT'nin RT ile eş zamanlı (KRT) verilip, sonrasında adjuvan KT ile devam edildiği ilk çalışmadır⁽¹⁴⁾. Faz II ve retrospektif olan bu çalışmada, dört yıllık nüksüz sağkalım %81, genel sağkalımı %85 olarak bildirilmiştir. Akut G3 toksiste %16, G4 toksiste %5 olarak gözlenmiştir. RTOG 9708 faz II çalışmasına dayanılarak PORTEC-3 çalışması dizayn edilmiştir⁽¹⁵⁾. 2018 yılında yayınlanan bu faz III randomize çalışmada kollardan biri, yalnız pelvik RT iken, diğeri kol RTOG çalışmasında olduğu gibi RT ile eş zamanlı cisplatin sonrasında devam edilen adjuvan KT koludur. Evre I-III yüksek risk 660 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Yüksek risk grubunda adjuvan KT ve RT'nin birlikte kullanımı, yalnız RT'ye göre sağkalımı artırmamış, bununla birlikte beş yıllık nüksüz geçen sağkalımı yalnız RT'ye göre %7 oranında iyileştirmiştir (%75,5 vs %68,9 p=0,067). Nüks riski daha yüksek olan evre III hastalarda ise bu yarar %11 (%58 vs

%69) oranındadır (HR: 0,66 CI: 0,45-0,97). Ancak evre I-II hastalar aynı oranda yararlanmamıştır (%77 vs %81). Çoklu değişken analizlerinde ise sadece 70 yaş üstü hastaların KRT'den daha fazla yararlandığı görülmüştür (p=0,012) ve LND yapıp yapılmamış olması sonuçları etkilememiştir.

2017 ASTRO'da özet olarak sunulan ve hasta alımı halen devam eden faz III GOG 249 çalışmasında ise yüksek-orta ve yüksek risk grubunda (evre I-I endometrioid ve endometrioid dışı histoloji) pelvik RT ile VBT + 3 kür KT karşılaştırılmış ve KT'nin pelvik RT'ye göre PFS yararı gösterilememiştir⁽¹⁶⁾. 2018 ASCO'da özet olarak sunulan ve henüz hasta alımı tam tamamlanmayan faz III randomize çalışma olan GOG- 258 çalışmasında ise evre III-IVA (<2 cm rezidü) ya da pozitif sitolojili evre I/II seröz/clear cell 813 olguya altı kür carboplatin and paklitaksel ya da RT ile eş zamanlı sisplatin ve devamında adjuvan dört kür KT (carboplatin and paklitaksel) uygulanmıştır. PORTEC-3 çalışmasında yalnız pelvik RT ile KRT karşılaştırırken, bu sefer yalnız KT ile KRT karşılaştırılmıştır. Ön sonuçlarına göre genel sağkalım ve hastalısız sağkalım farkı yokken, pelvik nüksler kemoradyoterapi kolunda (vaginal %4, nodal %11 daha az), uzak metastazlar da KT kolunda daha az görülmüştür (%7 daha az). G3 toksisite %58 oranında KRT kolunda, %63 oranında KT kolunda görülürken en sık hematolojik toksisite ile karşılaşılmıştır⁽¹⁷⁾. Şu anda yürümekte olan bir çalışmada (ENGOT-EN2-DGCG/EORTC-55102 Trial) ise yüksek risk grubunda cerrahi sonrası izlem ile cerrahi sonrası adjuvan KT karşılaştırılmaktadır⁽¹⁸⁾. 2023 yılında tamamlanması beklenmektedir. Sonuç olarak yüksek risk ileri evre endometrium kanserli olgularda RT standart tedavi iken artık KT'de özellikle ileri evre olgularda adjuvan tedavinin ana parçalarından biri olarak yerini almıştır. ESGO/ESTRO/ESP 2021 yılında yayınladığı yeni kılavuzda ise endometrium kanserinde uygulanacak adjuvan tedavi seçiminde POLE mutasyonu, MMR (miss match repair) gen mutasyonlarına gibi moleküler alt tiplerin öneminden bahsedilmektedir. Yakın gelecekte patolojik verilerin yanında moleküler gruplara göre tedavi seçimi yapılacaktır⁽¹⁹⁾.

Özetle yüksek risk grubunda;

- Tek başına RT ve tek başına KT arasında sağkalım ya da progresyonsuz sağkalım farkı yoktur. Özellikle hematolojik toksisite KT kolunda daha fazladır.
- Tek başına RT ile RT ile birlikte uygulanan ardışık KT karşılaştırıldığında, KT kolunda progresyonsuz sağkalım daha iyidir.

• Tek başına RT, KRT ve sonrasında ardışık KT ile karşılaştırıldığında özellikle evre III hastalarda progresyonsuz sağkalım daha iyi, ancak G3 toksisite (%60 vs %41) ve uzun dönem G2 toksisite (periferik nöropati) KRT kolunda daha fazladır.

• Tek başına KT ile KRT karşılaştırıldığında, pelvik ve nodal nüksler tek başına KT kolunda, uzak metastazlar ise KRT kolunda göreceli daha fazladır. İki tedavi birbirlerine göre sağkalım ya da progresyonsuz sağkalım avantajı sağlamamaktadır.

Adjuvan tedavilerde, progresyonsuz sağkalımı artırmak ve toksisite oluşturmak arasındaki seçimi yapabilmek için, nüks etme potansiyeli daha yüksek, evre III-IV hastaları belirlememiz gerekmektedir. Yüksek risk taşıyan bu hasta gruplarına kombine tedaviler yapmak daha iyi bir seçenek olabilir. Daha agresif tedavi kararı verirken pozitif paraaortik/pelvik LN metastazı varlığı, cerrahi sonrası gross rezidü varlığı, birden fazla ekstrauterin yayılım olması, yüksek G, LVI varlığı, peritoneal yayılım, papiller/clear cell histoloji ve ileri yaş gibi kötü risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer kanser türlerinde olduğu gibi gelecekte yapılacak çalışmalarla hedefe yönelik yeni sistemik ajanların araştırılması bize yeni silahlar kazandıracaktır⁽²⁰⁾.

NOT: Çalışma 23. Ulusal Kanser Kongresi'nde sunulmuştur (2019- Antalya).

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulamalar: M.Er., Z.G., O.Ü.Ü., M.E., Konsept: M.Er., G.D., C.E., F.E., M.K., Dizayn: M.Er., Z.G., G.D., C.E., Veri Toplama veya İşleme: M.Er., Z.G., F.E., Analiz veya Yorumlama: M.Er., G.D., C.E., M.K., Literatür Arama: M.Er., F.E., M.K., O.Ü.Ü., M.E., Yazan: M.Er., Z.G., O.Ü.Ü., M.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035-41.
2. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:16-41.

3. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
4. ASTEC study group; Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-36.
5. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000;355:1404-11.
6. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.
7. ASTEC/EN.5 Study Group; Blake P, Swart AM, Orton J, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137-46.
8. Kong A, Johnson N, Cornes P, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD003916.
9. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816-23.
10. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:36-44.
11. Maggi R, Lissoni A, Spina F, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006;95:266-71.
12. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108:226-33.
13. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46:2422-31.
14. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesci J, Cooper J, Burke T. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:155-9.
15. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:295-309.
16. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:1810-8.
17. Matei D, Filiaci VL, Randall M, et al. A randomized phase III trial of cisplatin and tumor volume directed irradiation followed by carboplatin and paclitaxel vs. carboplatin and paclitaxel for optimally debulked, advanced endometrial carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2017;35:5505.
18. Amant F, Lundgren C, Kridelka F, et al. A phase III Trial of postoperative chemotherapy or no further treatment for patients with node-negative

- stage I-II intermediate or high risk endometrial cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2014;25:iv305-26.
19. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39.
20. Rose PG, Ali S, Moslemi-Kebria M, Simpkins F. Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Advanced and Recurrent Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:452-8.