

Kap. 5. Onkologisk behandling

Den onkologiske behandling bestemmes ud fra den risikostratificering, der fastlægges i ESMO-ESGO-ESTRO guidelines [1-3]. Mange af de refererede studier er foretaget med tidligere FIGO-stadieinddelinger og bygger på andre risikostratificeringer for recidiv end de europæiske retningslinjer. Dette medvirker til, at rekommandationsgraden nedreguleres, trods forekomsten af prospektivt randomiserede undersøgelser.

Lavrisiko endometriecancer

Svarer til 'Low-risk endometrial cancer' i de europæiske retningslinjer. Det er stadium I endometrioidt adenokarcinom, grad 1 og 2 med <50 % myometrieinvasion og uden lymfovaskulær invasion (LVSI-neg).

Overlevelsen i denne undergruppe er høj. Der er aldrig vist nogen værdi af postoperativ behandling for disse patienter.

Evidens	
Ingen værdi af postoperativ behandling	1a
Rekommandation	
Ingen postoperativ behandling	A

Mellemrisiko endometriecancer

Svarer til 'Intermediate-risk endometrial cancer' i de europæiske retningslinjer. Det er stadium I endometrioidt adenokarcinom, grad 1 og 2 med >50 % myometrieinvasion og LVSI-neg.

Denne gruppe af patienter har risiko for lokoregionale recidiver. Mange studier har fokuseret på, om postoperativ bestråling kunne forbedre overlevelsen, så vel som recidivforekomsten. Her resumeres fire randomiserede fase III undersøgelser og en metaanalyse, som belyser dette.

Værdien af postoperativ Eksternal Beam RadioTherapy (EBRT), udvendig strålebehandling

Oslo studiet [4]

540 opererede (ingen lymfeknuderesektion) patienter med stadium I fik vaginal brachyterapi. Efterfølgende blev de randomiseret til +/- EBRT. Der var ingen overlevelsesgevinst hos de patienter, som fik EBRT. 5-års overlevelsen var 91 % vs. 89 %. Ved tillæg af EBRT påvistes en signifikant nedsættelse af pelvin recidiv frekvens fra 6,9 % til 1,9 % ($p < 0,01$). En langtidsopfølgning [5] viste, at de kvinder, som var <60 år på diagnosetidspunktet, havde en dårligere overlevelse ved tillæg af EBRT. Denne gruppe havde dobbelt så stor risiko for sekundær cancer i det pelvine område. Derudover havde de en overdødelighed af andre ikke-maligne sygdomme.

PORTEC-1 studiet [6]

715 patienter med stadium I og i artiklen definerede, intermediære risikofaktorer, blev opereret (ingen lymfeknuderesektion) og efterfølgende randomiseret til +/- EBRT. Vaginal brachyterapi var tilladt. Resultaterne viste ingen overlevelsesgevinst for patienter, der fik EBRT. 5-års overlevelsen var 81 % hhv. 85

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

4. revision af guideline – april 2019

% ($p=0,31$). Der var signifikant nedsættelse af den pelvine recidivfrekvens fra 14 % til 4 % ($p<0,001$). Som gruppen bag OLSO studiet har PORTEC gruppen også opgjort resultaterne af en langtidsopfølgning af patienterne [7]. De inkluderede patienter fra både PORTEC 1 og POTEC-2 samt patienter fra et studie om præ-operativ bestråling af rektumcancer. Deres resultater viste ikke en øget risiko for udvikling af cancer efter stråleterapi. Deres follow up var kortere end for patienterne i Oslostudiet.

GOG-99 studiet [8]

90 patienter med kirurgisk stadium I og II blev opereret (med lymfeknuderresektion) og herefter randomiseret til +/- EBRT. Vaginal brachyterapi var tilladt. Resultaterne viste ingen overlevelsesgevinst for patienter, der fik EBRT. 3-års overlevelsen var hhv. 96 % og 89 % ($p=0,09$). EBRT gav signifikant nedsættelse af den pelvine recidivfrekvens fra 8,5 % til 1,6 % ($p<0,001$).

ASTECS studiet [9]

905 patienter med stadium I og II blev opereret (+/- lymfeknuderresektion) og herefter randomiseret til +/- EBRT. Vaginal brachyterapi var tilladt, og halvdelen af patienterne i begge arme fik dette. Resultaterne viste ingen overlevelsesgevinst for patienter, der fik EBRT. 5-års overlevelsen var 84 % i begge arme ($p=0,98$). For patienter, der fik EBRT, var der signifikant nedsat frekvens af vaginaltop- og pelvint recidiv 7 % til 4 % ($p<0,038$).

Meta-Analyse [10]

Cochraneinstituttet foretog en metaanalyse af flere randomiserede studier, som bekræftede, at EBRT var uden effekt på overlevelsen, men nedsatte risikoen for lokalt og regionalt recidiv signifikant. Se figurer fra artiklen nedenfor.

Cochraneanalyse af overlevelse med eller uden EBRT:

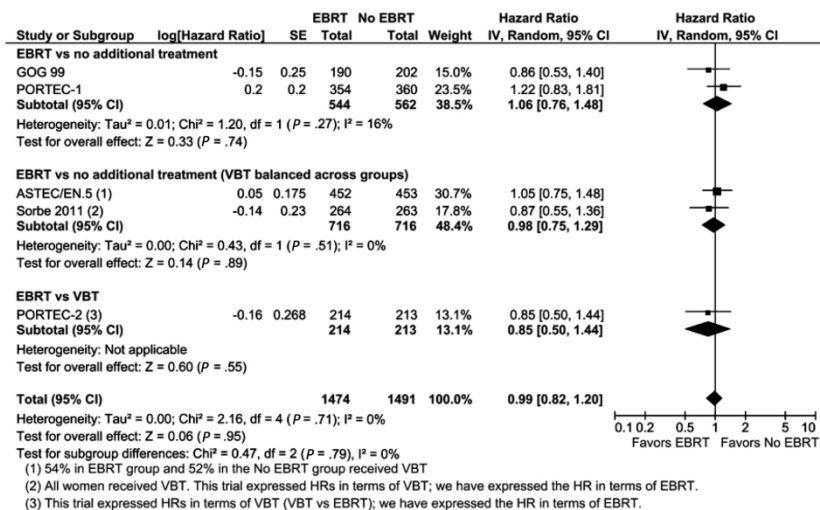


Figure 2. Forest plot of hazard ratios (HRs) comparing overall survival (OS) for stage I endometrial carcinoma patients who received external beam radiotherapy (EBRT) treatment vs those who received no EBRT treatment. HRs for each trial are represented by the squares, the size of the square represents the weight of the trial in the meta-analysis, and the horizontal line crossing the square represents the 95% confidence interval (CI). The diamonds represent the estimated overall effect based on the meta-analysis random effect of all trials. Inverse variance (IV) and random effects methods were used to calculate HRs, 95% CIs, P values, and the test for overall effect; these calculations were two-sided. The χ^2 test was used to calculate heterogeneity. Random = random effects method; SE = standard error; VBT = vaginal brachytherapy.

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

4. revision af guideline – april 2019

Cochrane analyse af recidiv med eller uden EBRT:

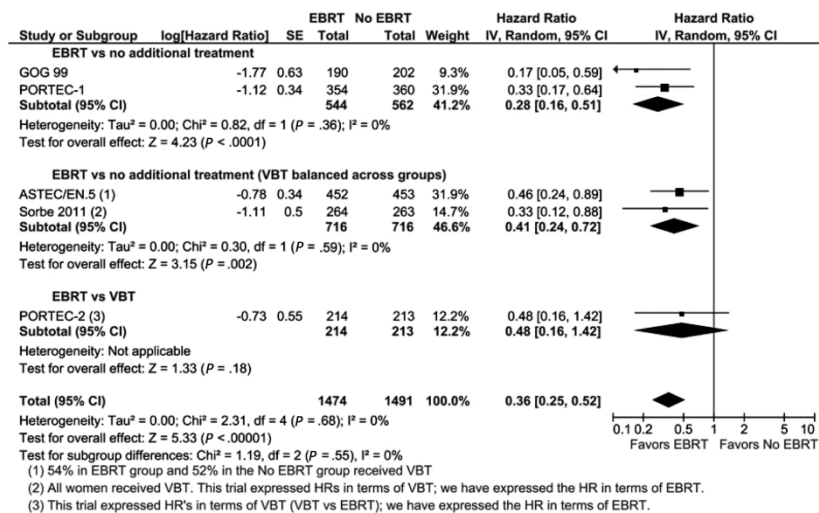


Figure 3. Forest plot of hazard ratios (HRs) comparing the locoregional recurrence for stage I endometrial carcinoma patients who received external beam radiotherapy (EBRT) treatment vs those who received no EBRT treatment. HRs for each trial are represented by the squares, the size of the square represents the weight of the trial in the meta-analysis, and the horizontal line crossing the square represents the 95% confidence interval (CI). The diamonds represent the estimated overall effect based on the meta-analysis random effect of all trials. Inverse variance (IV) and random effects methods were used to calculate HRs, 95% CIs, P values, and the test for overall effect; these calculations were two-sided. The χ^2 test and the I statistic were used to calculate heterogeneity. Random = random effects method; SE = standard error; VBT = vaginal brachytherapy.

Ved tillæg af EBRT var der øget toksicitet. I to studier rapporteredes akut grad 3-4 toksicitet (n=1328): HR=4,68 (CI=1,35-16,16). I 6 studier rapporteredes sen-bivirkninger grad 3-4 (n=3501): HR=2,58 (CI=1,61-4,11). Endvidere sås forringelse af livskvaliteten ved tillæg af EBRT.

Værdien af postoperativ Vaginal Brachy Terapi (VBT), indvendig strålebehandling

PORTEC-2 [11]

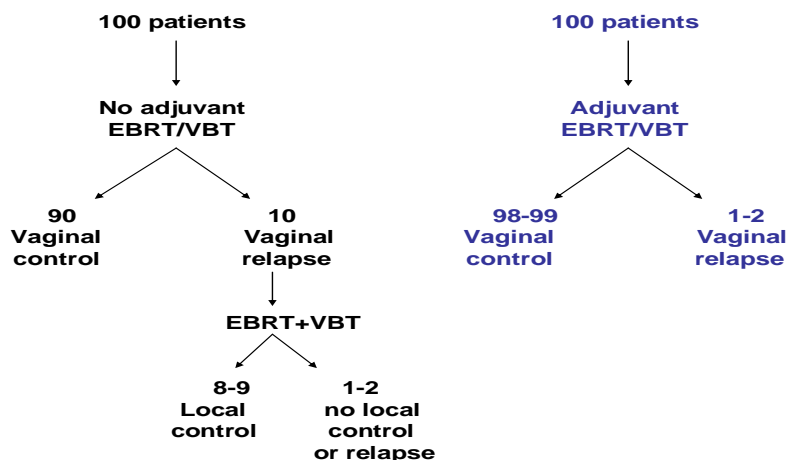
427 patienter med stadium I og II blev randomiseret til EBRT eller VBT efter operation. Nout et al. konkluderede, at VBT var lige så effektivt som EBRT til at nedsætte risikoen for vaginalt recidiv, og VBT gav samtidigt færre behandlingskomplikationer og bedre livskvalitet.

Andre studier har vist, at VBT reducerer livskvaliteten sammenlignet med ingen behandling [6, 8]. I de fire resumerede fase III studier om EBRT sås risikoen for vaginalt recidiv at falde fra omkring 10 % til 2 %, uden overlevelsesevinst. På baggrund af PORTEC -2 konkluderes, at det samme er gældende for VBT. Et randomiseret studie for patienter i lav- og mellem-risikogruppen (PORTEC 4) om værdien af VBT overfor ingen behandling pågår.

Konklusion og anbefalinger

Ingen af de større fase III studier, som var designet til at påvise overlevelsesevinst (superiority study) med tillæg af postoperativ EBRT vs. ingen efterbehandling, kunne vise denne gevinst. Den påviste signifikant forbedrede lokalkontrol efter EBRT og VBT influerede ikke på overlevelsen, fordi en betydelig del af patienterne med lokalt recidiv blev helbredt af salvage strålebehandling mod recidivet. Nedenfor er skitseret et eksempel på behandlingsresultat ved de to strategier. Man kan opnå den samme lokalkontrol ved at behandle lokalrecidiver, når de opstår. Man vil i så fald spare 90 % af patienterne for unødvendig strålebehandling og de medfølgende bivirkninger. Dette er ikke i tråd med andre internationale guidelines, som lægger vægt på opnåelsen af lokalkontrol og i vid udstrækning anbefaler VBT, og evt. EBRT.

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019



Evidens, Mellemlisiko endometriecancer	
EBRT influerer ikke på overlevelsen	Ia
EBRT er signifikant mere toksisk end ingen postoperativ behandling (både akutte samt sene bivirkninger)	Ia
EBRT forbedrer lokal tumor kontrol signifikant	Ia
VBT er lige så effektivt som EBRT til at minimere risikoen for vaginalt recidiv, med færre behandlingskomplikationer og bedre livskvalitet, sammenlignet med EBRT	Ib
Rekommandation	
Endometriecancergruppen anbefaler ikke EBRT eller VBT som postoperativ behandling af patienter, som er radikalt opererede for mellemlisiko endometriecancer, da den postoperative bestråling ikke forbedrer overlevelsen	A
VBT kan overvejes i individuelle tilfælde	A

Mellem-højrisiko endometriecancer

Svarer til 'High-intermediate-risk endometrial cancer' i de europæiske retningslinjer. Det er

- stadium I endometrioidt adenokarcinom, grad 3, under 50% myometrieinvasion, uafhængig af LVSI status.
- stadium I endometrioidt adenokarcinom, grad 1 og 2 med påvist LVSI (LVSI pos), uafhængig af myometrieinvasion

Denne risikogruppe er ny. Den omfatter patienter med risiko for lokoregionale recidiver, men nogle får også fjernmetastaser. Denne gruppe af patienter vurderes ikke at være ret talrig.

LVSI og lymfeknuderesektion

Da LVSI status ikke kan erkendes præ- eller peroperativt, vil nogle kvinder med mellem-højrisiko endometriecancer ikke have fået fjernet lymfeknuder. Det gælder patienter med stadium IA endometrioidt adenokarcinom, grad 1 og 2 med postoperativt påvist LVSI (LVSI pos). Andelen af patienter med stadium IA med sikker LVSI er ikke sikkert kendt for danske patienter, da LVSI ikke har været systematisk registreret tidligere. Fremover vil patologerne systematisk registrere forekomsten af LVSI, og vi vil få flere informationer om, hvor stor forekomsten er blandt danske patienter. Der er utvivlsomt relation mellem recidivrisiko og LVSI status, men for øjeblikket vil vi ikke anbefale re-operation (lymfeknuderesektion) af disse patienter med stadium IA, da lymfeknuderesektion er forbundet med øget morbiditet. I udvalgte tilfælde, kan der på MDT-konference tages beslutning om re-operation. Se endvidere afsnittet om lymfeknudefjernelse i under kirurgisk behandling. Der er ikke gennemført nogen studier om værdien af postoperativ adjuverende behandling til gruppen af patienter med LVSI, uden lymfeknuderesektion.

Værdien af postoperativ Eksternal Beam RadioTherapy (EBRT), udvendig strålebehandling

Se afsnittet ovenfor, studierne inkluderede denne risikogrupper patienter. Der er evidens for reduktion af lokale recidiver, men ingen effekt på overlevelsen. Der findes ingen randomiserede studier om effekten af postoperativ EBRT, der kun omfatter denne risikogruppe.

Værdien af postoperativ Vaginal BrachyTerapi (VBT), indvendig strålebehandling

Se afsnittet ovenfor, studierne inkluderede denne risikogrupper patienter. Der er evidens for reduktion af lokale recidiver, men ingen effekt på overlevelsen. Der findes ingen randomiserede studier om effekten af postoperativ VBT, der kun omfatter denne risikogruppe.

Værdien af postoperativ kemoterapi

Der findes ingen randomiserede studier om effekten af postoperativ kemoterapi, der kun omfatter denne risikogruppe. I GOG-249 studiet var ca. halvdelen af de inkluderede patienter i denne risikogruppe. Studiet gennemgås i afsnittet om højrisiko endometriecancer.

Der er et pågående internationalt randomiseret studie [12] om værdien af postoperativ kemoterapi, som en del af patienterne kan indgå i (ENGOT-EN2).

Værdi og evidens af postoperativ strålebehandling er ikke forskellig fra mellemrisiko endometriecancer. Dermed er endometriegruppens anbefalinger de samme og IKKE i tråd med andre internationale guidelines, som lægger vægt på opnåelsen af lokalkontrol og i vid udstrækning anbefaler VBT, og evt. EBRT.

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019**

Evidens Mellemløjsrisiko endometriecancer Der findes ikke prospektive selvstændige studier på denne undergruppe af patienter, da patienterne var en del af de studier gennemgået ovenfor og dermed er evidensen den samme	
EBRT influerer ikke på overlevelsen	Ia
EBRT er signifikant mere toksisk end ingen postoperativ behandling (både akutte samt sene bivirkninger)	Ia
EBRT forbedrer lokal tumor kontrol signifikant	Ia
VBT er lige så effektivt som EBRT til at minimere risikoen for vaginalt recidiv, med færre behandlingskomplikationer og bedre livskvalitet, sammenlignet med EBRT	Ib
Rekommandation	
Vi anbefaler ikke EBRT eller VBT som postoperativ behandling af patienter, som er radikalt opererede for mellemrisiko endometriecancer, da den postoperative bestråling ikke forbedrer overlevelsen	A
VBT kan overvejes i individuelle tilfælde	A
For patienter, der opfylder inklusionskriterierne (grad 3), anbefales indgang i ENGOT-EN2	

Højrisiko endometriecancer

Svarer til 'high-risk endometrial cancer' i de europæiske retningslinjer. Der er

- stadium I endometrioid adenokarcinomer grad 3, over 50 % myometrievinvasion, uafhængig af LVSI status
- stadium II
- stadium III, radikalt opererede, endometrioid adenokarcinomer
- alle non-endometrioid karcinomer (serøse, clear celle, udifferentieret karcinomer, karcinosarkomer mv.)

Disse patienter har både en øget risiko for lokoregionale recidiver og fjernmetastaser. Det er en meget heterogen gruppe af patienter, med meget forskellig overlevelse, se Tabel 1 i afsnittet om risikostratificering.

5-års overlevelsen for patienter med uterine serøse adenokarcinomer er endda endnu lavere end for stadium II endometrioid adenokarcinomer, omkring 20-25 %.

Der er endnu ikke designet nogle randomiserede studier baseret på den samlede patientgruppes risikoprofil.

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019

I Danmark, samt i resten af Europa og verden, var postoperativ pelvin EBRT standard for store dele af denne patientgruppe frem til 2010. Behandlingen blev, og bliver, givet for at reducere lokalt recidiv. I Danmark forlod man postoperativ strålebehandling til fordel for postoperativ kemoterapi, fordi der blev vist overlevelsesgevinst hos gruppen af patienter med stadium III sygdom. I Europa og i resten af verden har der i den mellemliggende periode været forskellige standarder. Nedenfor beskrives forskellige studier om værdien af postoperativ behandling.

Værdien af postoperativ EBRT, stadium I med højrisikofaktorer og stadium II

Se afsnittet ovenfor, studierne inkluderede nogle af denne risikogrupper patienter. Der er evidens for reduktion af lokalt recidiv, men ingen effekt på overlevelsen. Der findes ingen randomiserede studier om effekten af postoperativ EBRT, der kun omfatter denne risikogruppe.

Værdien af postoperativ VBT, stadium I med højrisikofaktorer og stadium II

Se afsnittet ovenfor, studierne inkluderede nogle af denne risikogrupper patienter. Der er evidens for reduktion af lokale recidiver, men ingen effekt på overlevelsen. Der findes ingen randomiserede studier om effekten af postoperativ VBT, der kun omfatter denne risikogruppe.

Værdien af postoperativ adjuverende endokrin behandling

I en metaanalyse fandtes ingen effekt ved randomisering mellem adjuverende gestagen versus ingen efterbehandling efter primær kirurgi [13].

Værdien af postoperativ kemoterapi

Der findes ingen randomiserede studier om effekten af postoperativ kemoterapi, der kun omfatter denne risikogruppe. Nedenfor gennemgås en del af de studier, som findes.

	Patienter		Behandling		Resultat	
	Stadie	Antal	Regime	VBT	RFS	OS
GOG 122	III, IV	422	7 x AP + 1 x P vs. EBRT	Nej	(PFS i dette studie) AP bedre	AP bedre
Det italienske studie	IC gr3, II gr3, III	345	5 x CAP vs. EBRT	Nej	NS	NS
JGOG 2033	IC, II, III	385	3 x CAP vs. EBRT	Få patienter	NS	NS
GOG 249/SGO 2014	IC, IIA, eller I/II non-endometrioid	601	VBT+TC x 3 vs. EBRT	Del af studiet	NS	-

RFS=Recurrence Free Survival, PFS=Progression Free Survival, OS=Overall Survival, EBRT=External Beam RadioTherapy, VBT=Vaginal BrachyTherapy, TC=Taxol, Carboplatin, P= Cisplatin, AP=Epirubicin, Cisplatin, CAP=Cyclophosphamide, Adriamycin og Cisplatin

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – april 2019

GOG-122 studiet [14]

422 patienter med stadium III+IV patienter (<2cm tumorrest) blev postoperativt randomiseret til hel-abdominal strålebehandling (WAI) 30Gy+15Gy vs. kemoterapi med doxorubicin (x 7) og cisplatin (x 8). Flere patienter (84 %) patienterne gennemførte fuld strålebehandling end kemoterapi (63 %). Studiet viste 30 % reduktion i mortaliteten (RR 0.68, 95 % CI, 0.52 to 0.89; p=0.004) i kemoterapi-armen, svarende til estimerede 5 års overlevelser på hhv. 42 % vs. 53 %. Data for recidiver blev ikke statistisk bearbejdet i artiklen.

Det italienske studie [15]

345 patienter med stadium I+II gr3 eller stadium III (ca. 2/3 af de inkluderede) blev randomiseret til postoperativ pelvin EBRT (45-50 Gy) vs. kemoterapi CAP x 5. Compliance var generelt over 75 %. Resultaterne viste, at behandlingerne var ligeværdige i forhold til 5-års overlevelse, hhv. 69 % og 66 % (p=0,77). Forekomsten af isolerede pelvine recidiver blev reduceret fra 11 % til 7 % i gruppen, der modtog strålebehandling. Disse resultater har været diskuteret meget i forskningskredse, da de afviger fra resultaterne i GOG-122 studiet, som viste overlevelsesegevinst ved brug af kemoterapi frem for strålebehandling. Man tillægger resultatforskellene forhold, der vedrører antal serier kemoterapi, valg af stoffer og doseringsinterval.

JGOG-2003 studiet [16]

385 patienter med stadium I-III blev randomiseret til postoperativ pelvin EBRT (40-50 Gy) vs. kemoterapi med CAP x ≥3. Compliance var generelt over 95 %. Resultaterne viste, at behandlingerne var ligeværdige i forhold til 5 års PFS hhv. 83,5 % vs. 81,8 %, og 5 års OS hhv. 85,3 % vs. 86,7 %. Det var ingen forskel i pelvine eller ekstra-pelvine recidiver i de to arme. Studiet blev kritiseret for at inkludere mange patienter med stadium I (58 %) og mange med endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 (næsten 90 %). Kemoregimet og antallet af behandlingsserier blev også debatteret.

GOG-249 studiet

601 patienter med stadium I-II (med risikofaktorer) blev randomiseret til pelvin EBRT (+/- VBT) eller VBT efterfulgt af 3 serier kemoterapi med TC. Resultaterne viste, at behandlingerne var ligeværdige i forhold PFS hhv. 82 % vs. 84 %, og OS var også den samme. Studiet er ikke publiceret endnu, men blev præsenteret på Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology (SGO) i 2014 [17, 18].

ENGOT - EN2 DGCG/EORTC 55102

I de gennemgæede studier var der ikke krav om systematisk lymfeknuderesektion. Spørgsmålet om, hvorvidt kemoterapi gavner mellem-høj og højrisiko lymfeknude-negative patienter, er fortsat ubesvaret. I studierne var EBRT standardarmen, selvom der ikke er bevist overlevelsesegevinst ved dette. Derfor mangler der en undersøgelse af kemoterapi til patienter med øget risiko for recidiv, med tilstrækkelig stadietinddeling, overfor ingen behandling. DGCG har, i samarbejde med ENGOT, igangsat en randomiseret fase 3 undersøgelse for at belyse det spørgsmål. Studiet rekrutterer patienter fra hele verden. Indtil vi har svaret på dette, mener vi ikke, at lymfeknude-negative patienter skal tilbydes adjuverende kemoterapi.

Valg af kemoterapiregime

Et-, to eller tre-stof? [19-21]

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019

Der foreligger randomiserede undersøgelser, som viser forbedret overlevelse ved to-stof kemoterapi fremfor enkelt-stof. En fase II undersøgelse har vist højere responsrater samt bedre overlevelse ved tre-stof behandling, men betydende ekstra toksicitet, inkl. toksiske dødsfald i trestof armen. Derfor har yderligere forskning i trestofs kemoterapi ikke vundet indpas [22].

Cisplatin-Doxorubicin eller Carboplatin-Paclitaxel [23-25]

Der foreligger adskillige fase II forsøg med carboplatin og paclitaxel, som viser responsrater og overlevelses data sammenlignelige med cisplatin-doxorubicin. Bivirkningsprofilen for carboplatin-paclitaxel er væsentligt gunstigere. Et randomiseret non-inferiority fase III studie (GOG-0209) har inkluderet patienter med henblik på at undersøge, om carboplatin-paclitaxel (TC) er lige så effektivt som doxorubicin-cisplatin-paclitaxel (TAP). Interimanalysen viste, at TC ikke var ringere end TAP. TC er accepteret som standard for stadie III og IV sygdom.

Værdien af postoperativ kombineret kemo-strålebehandling

Flere mindre fase II studier og større retrospektive opgørelser har tydet på overlevelsesgevinst af kombineret postoperativ kemo- og stråleterapi. Baggrunden skulle være, at stråleterapien sikrede lokoregional kontrol, og kemoterapien forhindrede fjernrecidiver. I tabellen nedenfor er de randomiserede studier om værdien af postoperativ strålebehandling overfor kombinationsbehandling med stråle og kemoterapi.

	Patienter		Behandling		Resultat	
	Stadie	Antal	Regime	VBT	RFS	OS
Morrow GOG 34 [26]	I-III	181	EBRT vs. EBRT + A x 8	?	-	NS
Kuoppala Finnish [27]	I-III A	157	EBRT, split course vs. EBRT+CAP x 3 (double-sandwich)	?	NS	NS
NSGO 9501 [28] ILIADE III	I-III	534	EBRT vs. EBRT + CT x 4 (forskellige regimer og sekvens med variation over tid og geografi)	tilladt	69 vs. 78 mdr. HR 0.64 [0.41– 0.99]	HR 0.69 [0.46–1.03] P = 0.07
PORTEC 3 [29]	I-III	660	EBRT/chemo x 2 P + 4 x CT Vs EBRT	tilladt	75,5% vs 68,6% NS	81,8% vs 76,7% NS
GOG-258	III eller IVA eller I-II high grade serous eller	813	P+EBRT efterfulgt af 4x TC vs. 6x TC	-	NS	NS

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

4. revision af guideline – april 2019

	clearcelle					
--	------------	--	--	--	--	--

RFS=Recurrence Free Survival, PFS=Progression Free Survival, OS=Overall Survival, EBRT=External Beam RadioTherapy, VBT=Vaginal BrachyTherapy, A= doxorubicin, CT=Chemotherapy AP=Epirubicin, Cisplatin, CAP=Cyclophosphamide, Epirubicin og Cisplatin, P=Cisplatin, HR=Hazard Ratio

Morrow et al.

Et ældre mindre randomiseret studie, hvor 181 patienter blev randomiseret til 8 serier doxorubicin efter operation og EBRT til 45-50Gy. Der blev hverken fundet forbedring i PFS eller OS. Forfatterne mener, at det kunne skyldes for lille antal patienter. Set med nutidens øjne, var kemoregimet heller ikke optimalt.

Kuoppola et al.

Et rent finsk studie, hvor 157 patienter uden lymfeknudemetastaser blev randomiseret til postoperativ EBRT (28+28Gy) overfor EBRT(28+28Gy) + kemoterapi, givet som sandwich. Der blev hverken fundet signifikant forbedring i PFS eller OS, men der var en tendens til forbedring i gruppen, der fik kombinationsbehandling. Set med nutidens øjne, burde man ikke have brugt split course strålebehandling, og 3 serier kemoterapi er i underkanten for at opnå effekt. Studiet inkluderede også få patienter.

NSGO-EC-9501/ILIADE studierne

To selvstændige studier, som blev opgjort og publiceret sammen. Beslutningen om sammenlægningen blev foretaget, før resultaterne af ILIADE studiet var kendt. 372 patienter stadium I – III, alle histologiske typer. Over 90 % var stadieret som stadium I, men kun få var lymfeknude stadieinddelt, og derfor var populationen en blanding af stadium I og stadium IIIC. Alle patienter fik postoperativ pelvin EBRT til 45Gy (compliance 92 %) og blev **randomiseret til +/- adjuvant kemoterapi** (forskellige regimer tilladt, compliance 70 % til 4 serier). Vaginal brachyterapi var tilladt. Median follow-up på 4,3 år. PFS var signifikant forbedret i kemoterapi-armen (estimeret 5 års PFS 72 % vs. 79 %). Den estimerede 5-års OS gevinst var 74 % vs. 82 %, dog knapt signifikant, p=0,07. Den største svaghed ved studiet var, den insufficiante stadieinddeling (formentlig var en del af patienterne reelt stadium IIIC), som gør, at resultaterne ikke umiddelbart kan overføres på stadieinddelte patienter. Derudover var inklusionstiden lang, og kemoterapiregimerne var heterogene. Undersøgelserne af Disease Free Survival var ikke en del af det primære studiedesign, men blev foretaget efter opførelsen af de primære endemål.

PORTEC III

Studiet [30] har værdien af kemoterapi som tillæg til EBRT. Kemoterapien blev givet som en både konkomitant under EBRT (2 x cisplatin) og adjuverende efter EBRT (4 x TC). I dette studie blev der heller ikke foretaget LK fjernelse mhp. stadieinddeling. 660 patienter med stadium I-III blev randomiseret til EBRT eller EBRT +CT.

5-year failure free survival 68,6% vs 75,5%, p= 0,022. 5 års OS 76,7% vs 81,8%, p=0,11.

GOG-258 [31]

813 patienter med stadium III eller IVA (< 2 cm resttumor) eller stadium I-II high grade serøs eller clearcelle AC blev randomiseret til EBRT + Cisplatin dag 1 og 29 + 4 serier kemoterapi med TC eller 6 serier TC alene.

Der var flere vaginale og lokale recidiver ved CT alene 7% vs 3% og 21% vs 10%. Der var færre tilfælde med fjernmetastaser ved CT alene 28% vs 21%.

Der var ingen forskel i recidiv-fri overlevelse eller 5 års overlevelse, sidstnævnte på hhv 70 % og 73%

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019**

Non-endometrioid karcinomer

Der findes kun få og overvejende retrospektive studier, der alene omhandler patienter med non-endometrioid karcinomer. Flere studier har inkluderet disse patienter på lige fod med endometrioid karcinomer. Patienter, der diagnosticeres med non-endometrioid histologiske typer, klassificeres som højrisiko jf. den gennemgåede risikostratificering, baseret på ESMO-ESGO-ESTRO guideline [1]. Der er ikke særlige retningslinjer for onkologiske behandlingsmodaliteter eller regimer for disse patienter, de behandles efter samme retningslinjer som andre patienter med højrisikofaktorer.

Lymfeknudestatus

Alle danske patienter i denne risikogruppe bør have fjernet lymfeknuder, se det kirurgiske afsnit om dette. I enkelte tilfælde kan det blive nødvendigt med en reoperation, f.eks. hvis stadium II ikke var kendt præoperativt. Der er ikke evidens for, at kemoterapi øger overlevelsen for stadium I og II patienter, på grund af utilstrækkelig stadienddeling i studierne. I Danmark kender vi 'det endelige' stadium på denne patientgruppe med betydende recidivrisiko. Vi mener derfor, at vi kan reservere postoperativ behandling til de patienter, der er reelt i stadium III. På grund af de komplekse forhold i udvælgelsen af patienter til postoperativ behandling, bør alle patienter vurderes på en MDT-konference, når den endelige histologiske beskrivelse foreligger. Undtaget fra denne anbefaling er patienter med sikker lav-risiko.

På grund af den store diversitet i gruppen af højrisiko endometrie-cancer opdeles evidens og rekommendationer i flere dele.

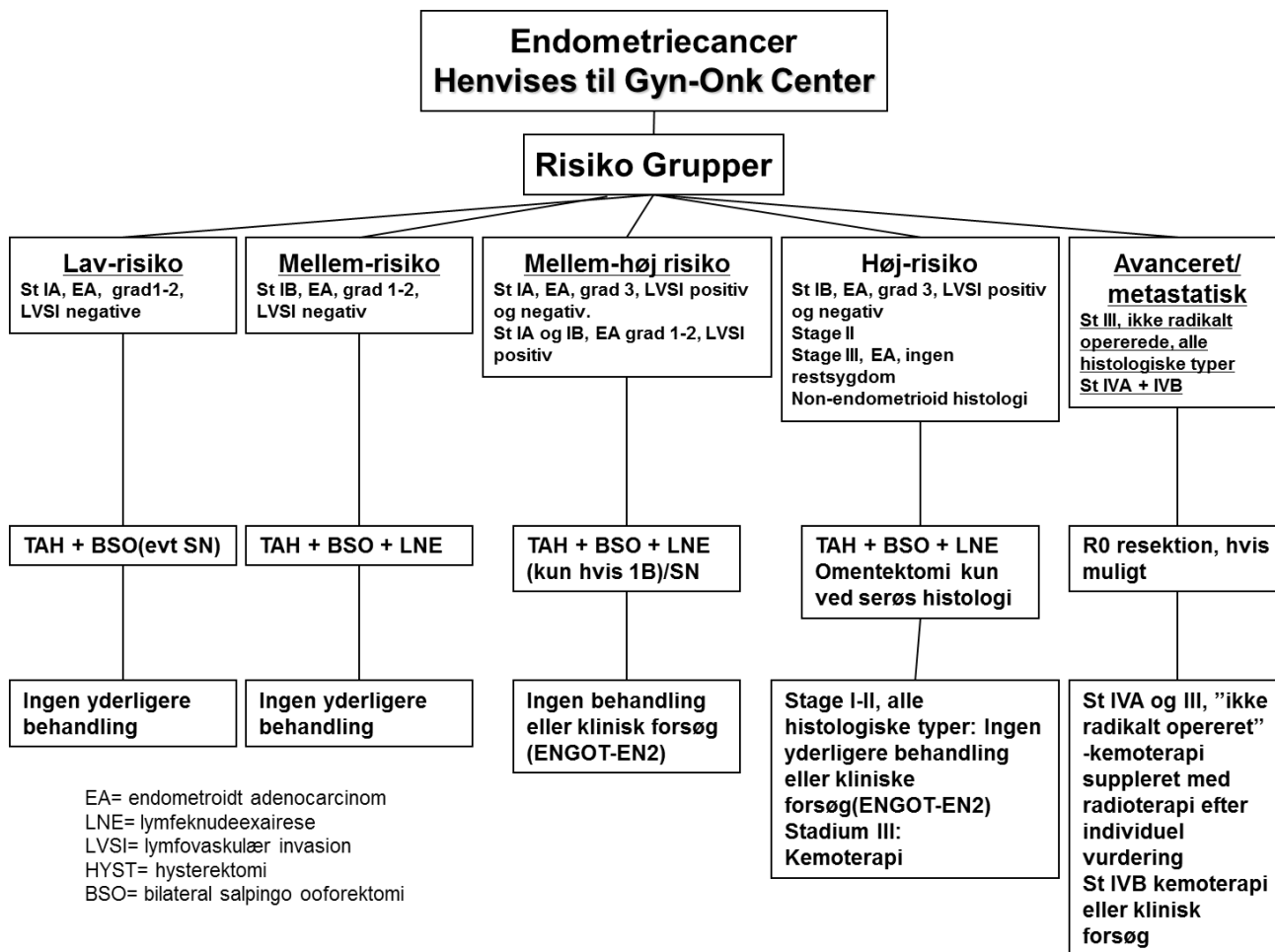
**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019**

Evidens - st I endometrioide adenokarcinomer grad 3, > 50 % myometrieinvasion, uafhængig af LVSI status og non-endometrioid karcinomer	
EBRT influerer ikke på overlevelsen	Ia
EBRT er signifikant mere toksisk end ingen postoperativ behandling (både akutte samt sene bivirkninger)	Ia
EBRT forbedrer lokal tumorkontrol signifikant	Ia
VBT er lige så effektivt som EBRT til at minimere risikoen for vaginalt recidiv, med færre behandlingskomplikationer og bedre livskvalitet, sammenlignet med EBRT	Ib
Rekommandation - st I endometrioide adenokarcinomer grad 3, > 50 % myometrieinvasion, uafhængig af LVSI status og non-endometrioid karcinomer	
Alle patienter bør stadienddeles med henblik på at udvælge kandidater til postoperativ adjuverende behandling	B
Der anbefales indgang i ENGOT-EN2	
VBT kan overvejes i individuelle tilfælde.	A
Vi anbefaler ikke EBRT eller VBT som postoperativ behandling af patienter, som er radikalt opererede for højrisiko endometriecancer, da den postoperative bestråling ikke forbedrer overlevelsen	A
Evidens - st II	
EBRT influerer ikke på overlevelsen	Ia
EBRT er signifikant mere toksisk end ingen postoperativ behandling (både akutte samt sene bivirkninger)	Ia
EBRT forbedrer lokal tumor kontrol signifikant	Ia
VBT er lige så effektivt som EBRT til at minimere risikoen for vaginalt recidiv, med færre behandlingskomplikationer og bedre livskvalitet, sammenlignet med EBRT	Ib
Rekommandation - st II	
Alle patienter bør stadienddeles med henblik på at udvælge kandidater til postoperativ adjuverende behandling	B
Der anbefales indgang i ENGOT-EN2	
VBT kan overvejes, da den kirurgiske behandling er simpel fremfor radikal hysterektomi som tidligere, f.eks. i tilfælde af ikke frie resektionsrande	A

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019**

Vi anbefaler ikke EBRT eller VBT som postoperativ behandling af patienter, som er radikalt opererede for højrisiko endometriecancer, da den postoperative bestråling ikke forbedrer overlevelsen	A
Evidens - st III	
Kemoterapi øger overlevelsen for stadium III patienter	Ib
Kombineret kemo- og stråleterapi øger ikke den progressionsfrie overlevelse overfor stråleterapi alene	Ib
Kombineret kemo- og stråleterapi øger ikke den progressionsfrie overlevelse overfor kemoterapi alene	Ib
Rekommandation - st III	
Behandlingen er kemoterapi, 6 x TC	A
Tillæg af strålebehandling kan overvejes ved ikke frie rande	C

Behandlingsdiagram



Avanceret endometriecancer

Strålebehandling af medicinsk inoperable patienter

I meget få tilfælde kan tekniskoperable patienter ikke opereres pga. medicinske årsager. Chao et al rapporterede om sygdomsfri overlevelse på 84 % i en retrospektiv opgørelse af 101 patienter behandlet i perioden 1960 til 1990, hvor man benyttede hhv. intracavitær strålebehandling og intracavitær kombineret og ekstern strålebehandling [32].

Præ-operativ behandling

Der foreligger ikke prospektive studier om præoperativ strålebehandling. En retrospektiv undersøgelse af præoperativ strålebehandling af 170 patienter med stadium I og II opgav en 5-års sygdomsfri overlevelse på 82 % [33]. Præoperativ strålebehandling bør ikke tilbydes udenfor et klinisk forsøg.

Kemoterapi

Der findes ingen studier, der påviser en positiv værdi af systematisk præoperativ kemoterapi. Patienter, der ikke skønnes egnet til primær kirurgi på grund af sygdomsudbredning, kan tilbydes 3 serier neoadjuverende kemoterapi (carboplatin og paclitaxel) efterfulgt af billeddiagnostisk og klinisk vurdering mhp. intervaloperation[34]. Herefter bør der gives yderligere kemoterapi, til i alt mindst 6 serier. Der skal tilstræbes makroradikal operation, men hvis dette ikke er muligt, skal man overveje et kirurgisk indgreb af palliativ karakter ved f.eks. kraftige blødninger. Hvis kirurgi ikke kommer på tale, kan man tilbyde hæmostaserende strålebehandling af uterus. Anden form for supplerende strålebehandling (konsoliderende eller palliativ) kan overvejes.

Endokrin behandling

Konservativ behandling med gestagen (Megace® 160 mg dagligt) kan ikke anbefales generelt, men kan overvejes hos patienter med højt differentieret endometriecancer, hvor operation er kontraindiceret, eller patienten ikke ønsker operation. Se endvidere afsnittet endometriecancer hos unge.

Behandling af fjerne metastaser

Kemoterapi

Medianoverlevelsen for kvinder med recidiv af endometriecancer (undtagen vaginal recidiver) ligger i større studier på omkring 12 måneder, med meget stor variation og en del langtidsoverlevende. Patienter kan få behandling med carboplatin og paclitaxel, se afsnittet om kemoterapi under postoperativ behandling for referencer. Det skal altid overvejes, om patienten kan tilbydes indgang i et randomiseret studie, da forbedring af medianoverlevelsen for disse kvinder er et langsigtet mål. Man kan bruge doxorubicin eller pegyleret liposomalt doxorubicin som 2. linje behandling.

Endokrin behandling

Gestagen. Den største randomiserede undersøgelse af gestagens effekt omfattede 299 patienter [35], som fik hhv. 200 mg/dag eller 1000 mg/dag medroxyprogesteronacetat (MPA, Provera). Alle effektmål (responsrate, RR, tid til progression, TTP, og overlevelse, OAS) fandtes uden signifikante forskelle, men en trend mod at 200 mg/dag var bedre på alle parametre. Kvinder under 60 år responderede bedre end ældre, og jo højere differentierede tumorer, jo bedre responsrate. Siden da har man anbefalet en lav dosi, f. eks. Megace® 160 mg eller Provera® 200 mg.

Tamoxifen. Der foreligger få undersøgelser og generelt lave responsrater.

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – april 2019

Tamoxifen og Gestagen. Der findes primært fase II studier eller inkomplette fase II studier af hormonel kombinationsbehandling, og det bruges sjældent i praksis [36].

Aromatasehæmmere og LHRH agonister. Der foreligger få undersøgelser på mindre patientantal med lovende responsrater [37, 38]. Præparaterne kan bruges som førstevalg fremfor gestagener. Det anbefales at søge i den aktuelle litteratur [39].

Der er lavet et Cochrane review [40], som gennemgår de studier, som foreligger på området, og her påpeges det, at effekten af endokrinterapi ikke giver en overlevelsesgevinst og derfor kun kan anbefales efter individuel vurdering i palliativt øjemed [41]. Generelt kan endokrinbehandling bruges efter 1. linje platinbaseret kemoterapi eller til kemo-uegnede patienter, med endometrioidt adenokarcinom, grad 1 eller 2.

Targeteret behandling

Mens kirurgi, stråle-og kemoterapi har forbedret overlevelsen for patienter med endometriecancer, så har forsøg med targeteret behandling endnu ikke entydigt vist denne gevinst. Der er dog flere undersøgelser, som tyder på, at det kan blive tilfældet i fremtiden.

Angiogenesehæmning er ved at blive undersøgt hos patienter med recidiverende endometriecancer. En fase II-undersøgelse af bevacizumab viste stabil sygdom hos (40 %) og respons (13 %) i 6 måneder [42]. Et fase II forsøg [43] evaluerede effekt og sikkerhed af gefitinib hos 26 patienter. Regimet var tolerabelt men uden tilstrækkelig effekt til at berettigede yderligere undersøgelser.

mTOR-hæmmere er blevet testet i fase II studier. De har vist lovende resultater for stabil sygdom (44 %) [44, 45].

Kombinationsbehandling med temsirolimus og bevacizumab viste i et enkelt studie [46] 24 % respons på bekostning af signifikant toksicitet.

Flere randomiserede undersøgelser er i gang med henblik på at afklare effekten af targeteret behandling for dissemineret endometriecancer.

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019

Referencer

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(1):16-41.
2. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2016;26(1):2-30.
3. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol.* 2015;117(3):559-81.
4. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstetrics and gynecology.* 1980;56(4):419-27.
5. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, Trope CG, Kristensen GB, Lindemann K. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2013;31(31):3951-6.
6. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, 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 (London, England).* 2000;355(9213):1404-11.
7. Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, et al. No Increased Risk of Second Cancer After Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2015;33(15):1640-6.
8. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, 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. *Gynecologic oncology.* 2004;92(3):744-51.
9. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, 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 (London, England).* 2009;373(9658):137-46.
10. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute.* 2012;104(21):1625-34.
11. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, 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 (London, England).* 2010;375(9717):816-23.
12. Chemotherapy or Observation in Stage I-II Intermediate or High Risk Endometrial Cancer [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01244789>
13. Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):Cd001040.
14. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006;24(1):36-44.

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

4. revision af guideline – april 2019

15. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer*. 2006;95(3):266-71.
16. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, 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. *Gynecologic oncology*. 2008;108(1):226-33.
17. McMeekin DS, Filiaci VL, Aghajanian CC, J., Kim JW, Disivestro PA. 1A randomized phase III trial of pelvic radiation therapy (PXRT) versus vaginal cuff brachytherapy followed by paclitaxel/carboplatin chemotherapy (VCB/C) in patients with high risk (HR), early stage endometrial cancer (EC): A Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecologic oncology*. 2014;134.
18. Suh DH, Lee KH, Kim K, Kang S, Kim JW. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2014. *Journal of gynecologic oncology*. 2015;26(2):156-67.
19. van Wijk FH, Aapro MS, Bolis G, Chevallier B, van der Burg ME, Poveda A, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol*. 2003;14(3):441-8.
20. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(19):3902-8.
21. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9470):1543-51.
22. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spirtos NM, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2009;112(3):543-52.
23. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, et al. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(20):4048-53.
24. Sorbe B, Andersson H, Boman K, Rosenberg P, Kalling M. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008;18(4):803-8.
25. Suh-Burgmann E, Hung YY, Armstrong MA. Complex atypical endometrial hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(3):523-9.
26. Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Creasman WT, Hornback NB, Kurman R, et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology*. 1990;36(2):166-71.
27. Kuoppala T, Maenpaa J, Tomas E, Puistola U, Salmi T, Grenman S, et al. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. *Gynecologic oncology*. 2008;110(2):190-5.
28. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2010;46(13):2422-31.
29. PORTEC 3 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00411138?term=portec+III&rank=1>]

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

4. revision af guideline – april 2019

30. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, 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. *The Lancet Oncology*. 2018;19(3):295-309.
31. Abstract 5505, ASCO 2017.
32. Chao CK, Grigsby PW, Perez CA, Mutch DG, Herzog T, Camel HM. Medically inoperable stage I endometrial carcinoma: a few dilemmas in radiotherapeutic management. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996;34(1):27-31.
33. Greven KM. Tailoring radiation to the extent of disease for uterine-confined endometrial cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2000;10(1):29-35.
34. Vandeput I, Van Calster B, Capoen A, Leunen K, Berteloot P, Neven P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment? *Br J Cancer*. 2009;101(2):244-9.
35. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(6):1736-44.
36. Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, Lentz SS, Sorosky J, Armstrong DK, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2004;92(1):4-9.
37. Ma BB, Oza A, Eisenhauer E, Stanimir G, Carey M, Chapman W, et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers--a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2004;14(4):650-8.
38. Gao C, Wang Y, Tian W, Zhu Y, Xue F. The therapeutic significance of aromatase inhibitors in endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2014;134(1):190-5.
39. Carlson MJ, Thiel KW, Leslie KK. Past, present, and future of hormonal therapy in recurrent endometrial cancer. *Int J Womens Health*. 2014;6:429-35.
40. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12):Cd007926.
41. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2007;17(5):964-78.
42. Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, Greer B, McMeekin DS, Rose PG, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2259-65.
43. Leslie KK, Sill MW, Fischer E, Darcy KM, Mannel RS, Tewari KS, et al. A phase II evaluation of gefitinib in the treatment of persistent or recurrent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2013;129(3):486-94.
44. Oza AM, Elit L, Tsao MS, Kamel-Reid S, Biagi J, Provencher DM, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(24):3278-85.
45. Slomovitz BM, Lu KH, Johnston T, Coleman RL, Munsell M, Broaddus RR, et al. A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma. *Cancer*. 2010;116(23):5415-9.
46. Alvarez EA, Brady WE, Walker JL, Rotmensch J, Zhou XC, Kendrick JE, et al. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019**

endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2013;129(1):22-7.