

Адьювантная лучевая терапия рака эндометрия низкого и умеренного риска: аргументы ЗА

ШАРАБУРА Т. М., ЖАРОВ А. В., ВАЖЕНИН А. В., ВАСИЛЬЕВА Т. А.

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», Челябинск

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Челябинск

Большинство больных раком эндометрия (РЭ) имеют I стадию заболевания, основным методом лечения которой является тотальная гистерэктомия с двухсторонней сальпингоовариэктомией с или без тазовой лимфаденэктомии. Отношение к адьювантной лучевой терапии при раннем раке эндометрия неоднозначно и определяется риском рецидива. В соответствии с глубиной инвазии миометрия, гистологическим типом и степенью дифференцировки РЭ I ст классифицируется на низкий, промежуточный и высокий риск поражения лимфатических узлов и отдаленного метастазирования. В рандомизированных исследованиях доказано достоверное улучшение локального контроля после облучения малого таза и/или внутриполостного облучения влагалища без улучшения общей выживаемости среди пациенток высокого и промежуточного риска. При этом больше всего разногласий связано с назначением адьювантной лучевой терапии при РЭ промежуточного риска в связи с неоднородностью данной группы, что потребовало выделения подгруппы высокого промежуточного риска с учетом дополнительных факторов: лимфоваскулярная инвазия и возраст. В подгруппе высокого промежуточного риска локо-регионарный эффект адьювантной лучевой терапии оказался более значимым. С учетом неоднородности пациенток ранним РЭ, сложностью оценки прогноза в случае невыполнения регионарной лимфаденэктомии и риска поздних лучевых осложнений предпринимаются попытки оптимизировать показания, объем и способ адьювантной лучевой терапии в соответствии с факторами риска.

Ключевые слова: рак эндометрия, высокий промежуточный риск, дистанционное облучение малого таза, внутриполостное облучение влагалища.

Контактная информация:

Шарабура Татьяна Михайловна – к.м.н., зав. отд. радиотерапии ГБУЗ «ЧОКОД» Тел: 89049777313. E-mail: tatyana1612@yandex.ru

Жаров Александр Владимирович – д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Тел: +73512327877

E-mail: zharov1966@yandex.ru

Важенин Андрей Владимирович – член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «ЧОКОД»,

зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Тел: +73512327877. E-mail: roc_chel@mail.ru

Васильева Тамара Александровна – зав. отд. радиотерапии ГБУЗ «ЧОКОД» Тел: 89048064458

Tatiana Sharabura, Aleksandr Zharov, Andrej Vazhenin, Tamara Vasiljeva

Проблема адьювантной лучевой терапии рака эндометрия не теряет своей актуальности несмотря на обилие завершенных рандомизированных исследований. Это объясняется слабостью доказательной базы, что, в свою очередь, обусловлено гетерогенностью больных, низкой частотой рецидивирования раннего рака эндометрия (РЭ), преобладанием среди заболевших старшей возрастной группы и причин смерти, не связанных с РЭ [3].

В России в 2013г было диагностировано 20663 новых случаев РЭ, 60% заболевших имели I стадию заболевания [1]. Основным методом лечения раннего РЭ традиционно является тотальная гистерэктомия с двухсторонней сальпингоовариэктомией. Тазовая лимфаденэктомия (ЛАЭ) позволяет оценить состояние регионарных лимфатических узлов (ЛУ) и завершить, так называемое, хирургическое стадирование. Вместе с тем, отношение к лимфаденэктомии при I стадии РЭ неоднозначно, так как нет убедительных данных влияния ЛАЭ на выживаемость при высоком риске осложнений [2]. С учетом последнего обстоятельства значительной части больных РЭ I ст ЛАЭ не выполняется. Между тем, риск метастатического поражения ЛУ малого таза и, соответственно, риск рецидива определяет

показания для адьювантной лучевой терапии, включающей дистанционное облучение малого таза (ДОМТ), внутриполостное облучение влагалища (ВОВ) или сочетание этих методов. В отсутствие тазовой ЛАЭ оценить риск поражения регионарных ЛУ позволяют такие факторы, как глубина инвазии миометрия и степень дифференцировки опухоли (Grade), гистологический тип и наличие лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) [3]. В соответствии с факторами риска и на основании проспективных и ретроспективных данных РЭ I ст классифицируется на низкий, промежуточный и высокий риск поражения лимфатических узлов (ЛУ) и отдаленного метастазирования.

В группу низкого риска входят пациентки с IA стадией по классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2009 эндометриоидного рака Grade 1 или 2. К группе высокого риска отнесена пациентки с IB стадией эндометриоидного рака Grade 3 и все случаи неэндометриоидного РЭ.

Больше всего разногласий связано с определением критериев промежуточного риска. Пациентки РЭ IA ст Grade 3 и IB ст Grade 1 или 2 были отнесены к группе промежуточного риска. Вместе с тем, данная группа оказалась

Таблица 1. Критерии высокого промежуточного риска

Возраст	Факторы риска: Grade 2 или 3, ЛВИ, инвазия более 50% эндометрия
≥ 70 лет	+ 1 фактор риска
≥ 50 лет	+ 2 фактора риска
≥ 18 лет	+ 3 фактора риска

весьма неоднородной в зависимости от дополнительных факторов риска, что потребовало выделение подгруппы высокого промежуточного риска (ВПР). Критерии ВПР определены Keys H et al в рандомизированном исследовании Gynecologic Oncology Group (GOG) –99 [4] (табл. 1).

Не вызывает сомнения необходимость облучения малого таза при высоком риске поражения тазовых лимфатических узлов. Ценные сведения о риске метастазирования в регионарные ЛУ в зависимости от различных факторов были представлены Creasman W et al в исследовании GOG 33 по результатам хирургического стадирования у 621 пациентки РЭ [5]. Риск поражения тазовых лимфатических узлов значительно возрастает при сочетании таких признаков, как глубокая инвазия миометрия и низкая степень дифференцировки, а так же при наличии ЛВИ [5]. Если у пациенток РЭ IA ст без инвазии или поверхностной инвазией Grade 1 или 2 риск регионарных метастазов низкий и стандартная операция без ДОМТ обеспечивает хороший прогноз, то у пациенток промежуточного и высокого риска проблема адъювантной лучевой терапии (АЛТ) весьма актуальна.

Роль ДОМТ была изучена в нескольких рандомизированных исследованиях. Результаты одного из первых, Норвежского исследования были опубликованы в 1980 г. Авторы включили в свое исследование 540 больных РЭ I ст. Всем выполнялась тотальная гистерэктомия с двухсторонней сальпингоовариоэктомией и вагинальной брахитерапией в режиме LDR до дозы 60Гр на слизистую влагалища с рандомизацией на получивших дополнительно на ЛУ малого таза 40Гр и не получивших такого облучения. Не получено достоверных различий в 5-летней общей выживаемости (89% против 91%) в исследуемых группах. При этом у пациенток с инвазией миометрия менее 50% и Grade 1 и 2 частота локо-регионарных рецидивов (вагинальных и тазовых) была низкой и составила всего 2,3% и 4,0% в группах с ДОМТ и без [6]. Эти данные послужили поводом для отказа от адъювантной ЛТ у пациенток низкого риска, и данная подгруппа не включалась в последующие рандомизированные исследования.

Kong A et al в 2012 г опубликовали мета-анализ 8 рандомизированных исследований (Aalders 1980, ASTEC/EN.5, GOG 99, PORTEC-1, PORTEC-2, Soderini 2003, Sorbe 2009 и Sorbe 2011), из которых 7 оценивали результаты ДОМТ в сравнении с наблюдением или BOV (3628 пациенток) и 1 исследование сопоставляло BOV и наблюдение (645 пациенток). Авторы подтвердили ставшие уже очевидными результаты. ДОМТ достоверно снижает риск ЛРР в сравнении с наблюдением или одним BOV (Отношение рисков [OR] = 0.36; 95% Доверительный интервал [ДИ] 0.25–0.52; $p < 0.001$) без улучшения общей выживаемости (OR = 0.99; 95% ДИ 0.82–1.20; $p = 0.95$) [7].

В группах риска результат так же был предсказуем. В 5 исследованиях у 2560 женщин с РЭ промежуточного риска не отмечено статистически значимых различий в общей выживаемости (OR = 1.05; 95% ДИ 0.85–1.31; $p = 0.63$) или специфической раковой выживаемости (OR = 1.03; 95% ДИ 0.70–1.51; $p = 0.90$). В разных исследованиях критерии промежуточного риска отличались, но в мета-анализе к данной группе были отнесены все случаи с инвазией миометрия более 50% или Grade 3 [7].

К группе высокого риска были отнесены все случаи сочетания инвазии миометрия более 50% и Grade 3. В двух исследованиях у 334 пациенток РЭ высокого риска не отмечено статистически значимых различий в ОБ (OR = 0.91; 95% ДИ 0.60–1.39; $p = 0.67$) и специфической раковой выживаемости (OR = 0.84; 95% ДИ 0.51–1.40; $p = 0.51$) [7].

ДОМТ на основании этих данных не могло быть рекомендовано к рутинному применению у пациенток РЭ I ст независимо от степени риска. Но результаты мета-анализа были подвергнуты критике [8]. Заключение об отсутствии влияния ДОМТ на показатели выживаемости справедливо для всей группы больных РЭ I ст. Между тем, известно, что при наличии неблагоприятных факторов риска эффект от ДОМТ может быть более значим. Данная подгруппа была представлена меньшим количеством больных, кроме того, критерии оценки риска не всегда совпадали. Значительная доля больных имела поверхностную инвазию миометрия, при которой риск рецидива не превышает 5–10% и для этих пациенток даже незначительная токсичность, связанная с ЛТ может перевесить ожидаемый эффект. Если в целом среди пациенток РЭ промежуточного риска ДОМТ снизило частоту 2-летних рецидивов с 12% до 3% ($p=0.007$), то в подгруппе высокого промежуточного риска выигрыш был наибольшим. 2-летняя частота рецидивов снизилась с 26% до 6%, а 4-летняя выживаемость выросла с 86% до 92%, но различия не достигли достоверного уровня, $p=0.557$ [4]. Keys H et al считают, что адъювантная ЛТ у больных ранним раком эндометрия промежуточного риска снижает риск рецидива, но должна быть ограничена для подгруппы высокого промежуточного риска [4].

Другая проблема связана с точностью морфологического заключения. Градация РЭ субъективна и требует участия опытных морфологов, что отмечают и сами авторы мета-анализа (Kong A et al, 2012 [7]). Лишь в исследовании GOG-99 препараты были консультированы в центральной лаборатории, и, в этой связи, именно это исследование ближе всего к точной идентификации пациенток высокого промежуточного риска. В Норвежском исследовании ретроспективный анализ в центральной лаборатории привел к увеличению доли больных с Grade 1 с заявленных 11% до 48%, а доля больных с минимальной инвазией выросла до 58% [9]. Принимая во внимание неопределенности морфологического диагноза авторы мета-анализа и не пытаются делать заключение в зависимости от принадлежности к группам риска, но, суммируя результаты, утверждают, что ДОМТ не улучшает выживаемость больных РЭ I ст.

Включенные в мета-анализ исследования оказались неоднородны и по признаку выполнения регионарной лимфаденэктомии. В исследовании GOG-99 ЛАЭ была

выполнена всем пациенткам, в исследовании ASTEC/EN.5 ЛАЭ выполнена 50% пациенток, а в исследованиях PORTEC1 и Норвежском не выполнялась вовсе. Тем не менее, результаты применения ДОМТ и связанная с лечением токсичность оказались сопоставимы. В исследовании ASTEC/EN.5 не было различий в результатах ДОМТ в зависимости от выполнения или невыполнения ЛАЭ для общей выживаемости и специфической раковой выживаемости, $p = 0.79$ и $p = 0.22$, соответственно [14]. Однако Chan J et al на основании анализа базы данных Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) с 1988 по 2001 среди 39396 женщин с РЭ, из которых в 31% была выполнена ЛАЭ, отметили, что ЛАЭ увеличивает 5-летнюю выживаемость (90% против 85%, $p = 0.0001$) для РЭ I ст Grade 3 [2].

Анализ базы данных SEER позволил по новому оценить и роль ДОМТ у пациенток ранним РЭ. Из 21249 женщин РЭ I ст 19.2% получили ДОМТ, что позволило достоверно улучшить выживаемость пациенток с инфильтрацией более 50% миометрия [10]. Аналогичные результаты получили Chino J et al у 56360 оперированных пациенток РЭ I ст. При РЭ промежуточного и высокого риска выживаемость была выше после ЛТ ($p < 0.001$) без различий в зависимости от вида ЛТ. В то же время в отсутствие ЛАЭ выживаемость после ВОВ оказалась ниже в сравнении с ДОМТ ($p = 0.01$) [11].

Очевидно, что у пациенток РЭ I ст прогноз определяется не только глубиной инвазии миометрия и степенью дифференцировки опухоли, но и другими факторами, что так же определяет выбор адъювантной ЛТ. В исследовании PORTEC-1 многофакторный анализ подтвердил прогностическое значение следующих факторов: Grade 3 для ЛРР (ОР 3.4, $p=0.0003$) и для риска смерти от РЭ (ОР 7.3, $p < 0.0001$), возраста > 60 лет для ЛРР (ОР 3.9, $p = 0.002$) и для риска смерти от РЭ (2.7, $p=0.01$) и глубины инвазии $> 50\%$ миометрия для ЛРР (ОР 1.9, $p = 0.03$) и для риска смерти от РЭ (ОР 1.9, $p = 0.02$). Для пациенток с данными факторами риска, составляющих подгруппу ВПР, частота 5-летних ЛРР без адъювантной терапии достигает 20%, что определяет необходимость ДОМТ [3].

Лимфоваскулярная инвазия один из наиболее важных предикторов метастатического поражения ЛУ и рецидива при раннем РЭ, что подтвердили Bendifallah S et al на основании анализа результатов лечения 496 пациенток ранним РЭ. Рецидивы встречались в целом в 16,1% [12]. Частота рецидивов с учетом ЛВИ составила: 8.2% (8 из 98), 23.1% (15 из 65), 25.9% (15 из 58), и 45.1% (28 из 62) для подгрупп промежуточного риска без ЛВИ, промежуточного риска с ЛВИ, высокого риска без ЛВИ и высокого риска с ЛВИ, соответственно ($p < 0.001$). При РЭ низкого риска статус ЛВИ не был значим, так как только в 7% был положителен (14 из 213) [12].

В норвежском исследовании ЛВИ была идентифицирована у 151 пациентки и оказалась положительной в 19,9%. Локальные рецидивы среди этих пациенток выявлены в 21% в группе наблюдения и ни у одной пациентки, получившей ДОМТ. Авторы пришли к выводу о необходимости ДОМТ при высоком риске (инвазия более 50% + Grade 3) и у всех пациенток с ЛВИ [6]. Эти данные свидетельствуют о необходимости учета всех факторов риска у пациенток РЭ I ст при планировании адъювантной ЛТ.

Вышесказанное определило значимые аргументы «за» проведение адъювантной ЛТ при РЭ I ст:

1. Риск метастатического поражения ЛУ малого таза при РЭ IB ст и Grade 1–2 достигает 11–19%, при ЛВИ – 27%, а при расположении опухоли в области перешейка – 16% [5].

2. У пациенток РЭ I ст, оперированных без ЛАЭ и имеющих факторы риска метастатического поражения регионарных ЛУ и рецидива, лучевая терапия является основным вариантом адъювантной терапии.

3. АЛТ достоверно снижает риск ЛРР при РЭ промежуточного и высокого риска [7].

4. Локо-регионарный эффект АЛТ наиболее значим при РЭ высокого промежуточного риска [4].

5. АЛТ достоверно улучшает выживаемость пациенток РЭ промежуточного и высокого риска по результатам ретроспективного анализа базы данных SEER [10, 11].

6. Современные технологии ЛТ снижают риск поздних лучевых осложнений [13].

Важной проблемой АЛТ является выбор оптимального объема облучения и способа подведения дозы. Вопрос правомерен в связи с тем обстоятельством, что большая часть рецидивов локализуется в области свода влагалища. В исследовании PORTEC-1 в группе наблюдения из 50 случаев ЛРР 37 (74%) локализовалась во влагалище. Среди получивших ДОМТ рецидив во влагалище был в 8 из 15 случаев ЛРР [3]. В исследовании ASTEC/EN.5 изолированные вагинальные рецидивы были в 17 из 29 случаев ЛРР в группе наблюдения и в 7 из 13 случаев ЛРР в группе ДОМТ [14]. Преобладание вагинальных рецидивов послужило поводом для проведения рандомизированных исследований для сравнения эффективности ДОМТ и ВОВ.

Sorbe B et al, 2009 еще раз показали, что у пациенток РЭ I ст низкого риска частота ЛРР низкая и в группе

Таблица 2. Результаты рандомизированных исследований с внутрисполостным облучением влагалища

Исследование / Автор	PORTEC-2 [15]	Sorbe B et al, 2009 [17]	Sorbe B et al, 2012 [18]
Количество пациенток	427	645	527
Критерии включения	I–IIАст (ВПР)	IA IBст, Grade 1–2	Iст Промежуточный риск
ЛТ: основная группа / контрольная группа	ВОВ / ДОМТ	ВОВ / наблюдение	ДОМТ + ВОВ / ВОВ
ЛРР: основная группа / контрольная группа	5.1 / 2.1% $p=0.17$	2.6%	1.5% / 5% $p=0.013$
Вагинальные рецидивы: основная группа / контрольная группа	1.8% / 1.6% $p=0.74$	1.2% / 3.1% $p=0.114$	-
Отдаленные метастазы: основная группа / контрольная группа	8.3% / 5.7% $p=0.46$	1.4%	-
Лучевые реакции 1–2 ст: основная группа / контрольная группа	12.6% / 53.8%	2.8% / 0.6%	-
5-летняя ОВ: основная группа / контрольная группа	84.8% / 79.6% $p=0.57$	-	89% / 90% $p = 0.548$

наблюдения и среди получивших ВОВ [17]. У пациенток РЭ промежуточного риска ВОВ оказалась сопоставимой с ДОМТ в предупреждении вагинальных рецидивов и по показателям ОВ при меньшей токсичности [15, 16] и, в этой связи, может считаться методом выбора адьювантной лучевой терапии (табл. 2).

Сочетание ДОМТ и ВОВ у пациенток с I ст РЭ не привело к улучшению выживаемости в сравнении с ВОВ при более высокой токсичности [18, 19]. Onsrud M et al при медиане наблюдения 20.5 лет отметили, что у женщин моложе 60 лет ДОМТ увеличивало риск смерти (ОР = 1.36; 95% ДИ 1.06–1.76), что связано с повышенным риском вторых опухолей (ОР = 2.02; 95% ДИ 1.30–3.15) [19].

Таким образом, определяя место адьювантной ЛТ при РЭ I ст низкого и умеренного риска необходимо отметить:

1. Пациентки РЭ IA ст Grade 1 или 2 и без ЛВИ не нуждаются в адьювантной лучевой терапии.

2. Пациенткам с РЭ I ст промежуточного или высокого промежуточного риска необходима адьювантная ЛТ.
3. Внутриполостное облучение влагалища является методом выбора у пациенток с полным хирургическим стадированием при наличии РЭ IA ст и дополнительных факторах риска (ЛВИ, возраст более 60 лет) и IB ст.
4. Внутриполостное облучение влагалища является методом выбора у пациенток оперированных без ЛАЭ при наличии РЭ I ст промежуточного риска и без ЛВИ.
5. ДОМТ является методом выбора у пациенток оперированных без ЛАЭ при наличии РЭ I ст высокого промежуточного риска или при наличии ЛВИ.
6. После ДОМТ внутриполостное облучение влагалища необходимо лишь при высоком риске рецидива (переход на внутренний маточный зев, поражение желез канала шейки матки).

Литература:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 235с.
2. Chan J. K., Wu H., Cheung M. K., Shin J. Y., Osann K., Kapp D. S. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer, *Gynecologic Oncology*, 2007, vol. 106, no. 2, pp. 282–288.
3. Creutzberg C. L., Nout R. A., Lybeert M. L. et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81 (4): 631–8.
4. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ 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 Mar;92 (3):744–51.
5. Creasman W. T., Morrow C. P., Bundy B. N., et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic oncology group study. *Cancer*. 1987; 60 (8): 2035–2041.
6. 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. *Obstet Gynecol* 1980 56 (4):419–427.
7. Kong A., Johnson N., Kitchener H. C., Lawrie. T. A. Adjuvant Radiotherapy for Stage I Endometrial Cancer: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2012; Volume 104, Issue 21, Pp. 1625–1634.
8. Eifel P. J. The Role of Adjuvant Radiation Therapy for Stage I Endometrial Cancer: Does Meta-Analysis Reveal the Answer? *JNCI J Natl Cancer Inst* Volume 104 Issue 21: 1615–1616.
9. Lindemann K, Onsrud M, Kristensen G, et al. Survival after radiation therapy for early-stage endometrial carcinoma: the Oslo study revisited after up to 43 years of follow-up *J Clin Oncol* 2012 30 (suppl): abstr 5008.
10. Lee C. M., Szabo A., Shrieve D. C., Macdonald O. K., Gaffney D. K. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *Journal of the American Medical Association*, 2006, vol. 295, no. 4, pp. 389–397.
11. Chino JP, Jones E, Berchuck A, et al. The influence of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr 1;82 (5):1872–9.
12. Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E et al. A clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer? Impact of lymphovascular space invasion. *British Journal of Cancer*, 2014. 110, 2640–2646.
13. Mundt, A. J., Roeske, J. C., Lujan, A. E. et al. Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2001; 82: 456–463
14. Blake P., Swart A. M., Orton J, Kitchener 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 *The Lancet*, 2009, Volume 373, Issue 9658, Pages 137–146.
15. 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 Mar 6;375 (9717):816–23.
16. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, et al Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer*. 2012 Jul;48 (11):1638–48.
17. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 2009 19 (5):873–878
18. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, et al. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma—a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 82 (3):1249–1255
19. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP et al. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31 (31):3951–6.