

Behov for bedre præoperativ stadieinddeling af endometriecancer

Sofie Leisby Antonsen, Lian Ulrich & Claus K. Høgdall

RESUME

Endometriecancer er en af de hyppigste gynækologiske cancers blandt danske kvinder. Den stadieinddeles kirurgisk ved hjælp af *International Federation of Gynecology and Obstetrics'* kliniske retningslinjer. Metoden har dog vist sig at være insuffisient og uhensigtsmæssig, da behandlingen ofte afgøres peroperativt, og det endelige stadie først bestemmes postoperativt ved patologens undersøgelse af operationspræparatet. Mange patienter bliver under- og overbehandlet. Der efterspørges bedre preoperative diagnostiske redskaber. Vi har gennemgået den nyeste litteratur på området.

Endometriecancer er den sjettehyppigste cancer blandt danske kvinder og den hyppigste gynækologiske cancer med godt 700 nye tilfælde årligt, hvilket svarer til, at knapt 2% af danske kvinder vil få endometriecancer. Sygdommen diagnosticeres hos 63% i stadium I, hos 12% i stadium II, 12% i stadium III og 3% i stadium IV. Cirka en tredjedel dør af deres sygdom. Treårsoverlevelsen er totalt 80% heraf knapt 90% i stadium I, 76% i stadium II, 47% i stadium III og 23% i stadium IV [1]. Overlevelsen ved endometriecancer i Danmark er stadig dårligere end i de øvrige nordiske lande [2].

Især i de tidlige stadier er der ikke international konsensus om diagnostik og behandling.

I 1988 ændrede *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) den kirurgiske stadieinddeling af endometriecancer til at inkludere pelvin og paraaortal lymfeknudefjernelse, da lymfeknudestatus er en af de vigtigste prognostiske faktorer for patienten [3]. Operationens omfang vurderes dels ved præoperative undersøgelser og dels ved makroskopisk vurdering af cancernedvækst i myometriet, eller genvækst (Figur 1) og spredning i det lille bækken og øvrige abdomen. Proceduren er insuffisient og uhensigtsmæssig, da behandlingen først afgøres peroperativt, og det endelige stadie først bestemmes postoperativt ved patologens undersøgelse af operationspræparat og lymfeknuder [4].

Dansk Gynækologisk Cancer Gruppens (DGCG's) nyeste retningslinjer for kirurgisk og nonkirurgisk behandling fremgår af Figur 2 og Figur 3. Figureerne viser vigtigheden af korrekt stadieinddeling præ-

operativt, da det har store konsekvenser for behandlingen.

Rutinemæssig fjernelse af lymfeknuder med henblik på stadieinddeling er i flere undersøgelser fundet uhensigtsmæssig, da proceduren kan have betydelige bivirkninger og ikke har overlevelsesmæssig konsekvens i de tidlige stadier [5]. I Danmark får mindre end 50% af mellem- og højrisikopatienterne i stadie I foretaget en anbefalet lymfeknuderesektion, mens 10% af lavrisikopatienterne får foretaget en unødvendig resektion (Tabel 1). Sidstnævnte kan skyldes usikkerhed ved den præ- og peroperative vurdering af cancerens spredning. Der er derfor et stort behov for forskning i bedre diagnostiske metoder til at differentiere mellem patienter, der kan nøjes med simpel operation, og de der har behov for større operation med lymfeknudefjernelse [1].

De seneste år har der været fokus på at finde en alternativ – gerne noninvasiv – metode til bedre stadieinddeling af endometriecancer. Metoden skal kunne vurdere myometrieindvækst, cervixnedvækst og lymfeknudespredning. Dybden af myometrieindvækst er en vigtig prognostisk faktor for lymfeknudespredning. Incidensen af lymfeknudemetastaser stiger fra 4-10% hos patienter med superficiel myometrieindvækst (stadie Ib, grad 2 og 3) til over 30% ved dyb myometrieindvækst og lav differentieringsgrad (stadie Ic, grad 3) [6, 7]

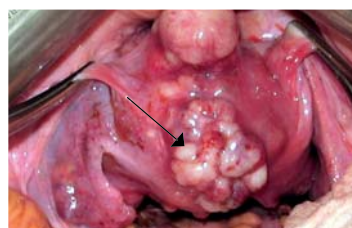
Vi vil i denne oversigtsartikel forsøge at belyse den nyeste evidens inden for præoperativ stadieinddeling af endometriecancer med fokus på positronemissionstomografi/computertomografi (PET/CT), magnetisk resonans (MR)-skanning og ultralyd.

OVERSIGTSARTIKEL

Gynækologisk Klinik,
Rigshospitalet

FIGUR 1

Uterus med genvækst af endometriecancer (pil) i operationsfelt.



MATERIALE OG METODER

Målet med litteratursøgningen var at finde ny relevant litteratur om præ- og peroperativ stadieinddeling af endometriecancer med fokus på PET/CT, MR og ultralyd.

Der er foretaget fuld litteratursøgning i: Pubmed,

EMBASE og Cochrane Library. Der er søgt på relevante MeSH-ord samt tekstord, idet »Endometrial Cancer« og »Endometrial Adenocarcinoma« blev søgt alene og kombineret med »Imaging of«, »Staging«, »Diagnosis«/»Diagnose«. Søgebegrænsning til kvinder > 19 år, artikler fra de seneste fem år, kun undersøgelser (*clinical/randomized controlled trials*), kun hvor der var links til fuld tekst, og hvor søgeordene befandt sig i titel eller abstrakt. Endvidere gennemgik vi referencelister og relaterede artikler for at finde publikationer, som ikke blev fanget af den elektroniske søgning. Der blev på denne baggrund i alt fundet 43 publikationer, hvoraf de 18 ikke blev fundet relevante for artiklens formål ved nærmere gennemlæsning. Artiklen bygger derfor på 33 arbejder, der inkluderer i alt 6.823 patienter.

I artiklen henvises til FIGO's stadieinddeling fra 1988. Disse er dog netop blevet reviderede [8]. Eftersom samtlige studier, der refereres i artiklen, bygger på den »gamle« stadieinddeling, vil artiklen bruge denne som reference.

RESULTATER

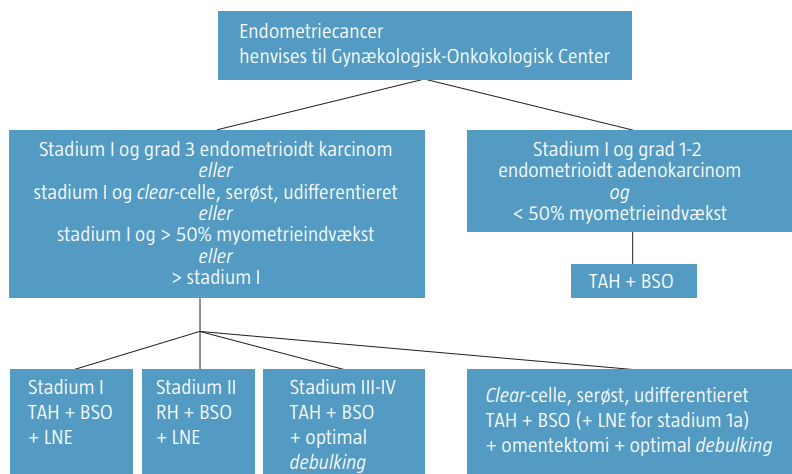
Tidlig primær diagnostik og behandling

Endometriecancer præsenterer sig oftest primært i form af abnorm vaginalblødning, ofte postmenopausal blødning, idet størstedelen af patienterne er over 60 år. De fleste postmenopausale blødninger skyldes benigne forhold, som endometrieatrofi, endometriepolyp og ikkeuterine årsager. Risikoen for endometriecancer ved postmenopausal blødning hos ubehandlede øges fra under 1% hos 50-årige kvinder til 10-15% hos 60-80-årige og til ca. 25% hos over 80-årige [9]. Udredning med endometriehistologi er kun sjældent indiceret hos kvinder under 40-45 år, mens postmenopausal blødning hos ikkehormonbehandlede kvinder altid indikerer udredning med vaginal ultralydsskanning og evt. endometriesug, hydrosoneografi og/eller hysteroskopi ved mistanke om fokale forandringer [10].

I Danmark udføres primært vaginal ultralydsskanning med måling af endometrietykkelsen samt diagnostik af eventuelle ekstrauterine manifestationer. Ultralydsskanningen kombineres ofte med endometriediagnostik (vabra, pipelle, fraktioneret abrasio etc.). Kombinationen af disse to metoder resulterede i 100% sensitivitet og 99,1% specificitet hos 550 patienter i Japan [11]. Der er stort set konsensus om denne fremgangsmåde i litteraturen. Alternativt anbefales hysteroskopisk biopsi [3, 12]. Det diskuteres, hvilken afskæringsværdi man skal bruge for endometrietykkelse, men et skarpt afgrænset endometrium med en bredde på op til 4-5 mm nødvendigvis ikke histologisk vurdering hos postmenopausale kvin-

FIGUR 2

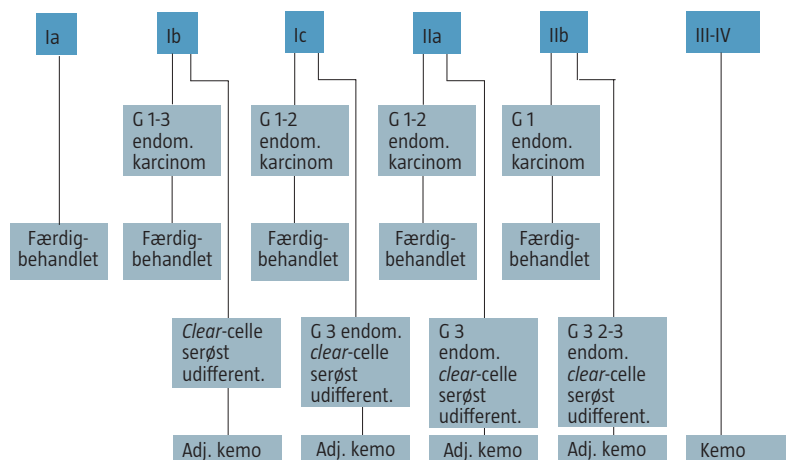
Kirurgisk behandling af endometriecancer. Diagrammet viser vigtigheden af korrekt stadieinddeling præoperativt, da det har store konsekvenser for behandlingen. Reference: Dansk Gynækologisk Cancer Gruppens corpus cancer-gruppens kliniske retningslinjer. Gengivet efter tilladelse herfra.



BSO = bilateral salpingooforektomi; LNE = lymfeknudefjernelse; RH = radikal hysterectomi; TAH = total abdominal hysterectomi.

FIGUR 3

Nonkirurgisk behandling af endometriecancer. Postoperativ adjuverende behandling samt nonkirurgisk behandling af stadierne III-IV. Kirurgisk stadium efter den anbefalede kirurgi. Diagrammet viser vigtigheden af korrekt stadieinddeling præoperativt, da det har store konsekvenser for behandlingen. Reference: Dansk Gynækologisk Cancer Gruppens corpus cancer-gruppens kliniske retningslinjer. Gengivet efter tilladelse herfra.



Adj. = adjuverende; endom. = endometrioidt; G = differentieringsgrad.

der uden eller med kun en enkeltstående blødning [11, 13].

Positronemissionstomografi/computertomografi

2-(flourine 18) fluoro-2-deoxy-D-glukose (FDG)-positronemissionstomografi (PET) påviser øget glukosemetabolisme, der er associeret med neoplastiske forandringer, og har høj sensitivitet i billeddiagnostikken af flere cancere. Inden for de seneste år er der udviklet en kombineret PET/CT-skanner, hvor PET og CT udføres i umiddelbar forlængelse af hinanden. Dermed er problemer med forskydning af de abdominale organer elimineret, og man kan få en præcis anatomisk og funktionel billeddannelse.

PET/CT er kun undersøgt i få studier og på et mindre materiale til stadieinddeling af endometriecancer. Metoden er fundet god til diagnostik af primærlæsionen med en sensitivitet på ca. 93% [14, 15]. PET/CT synes at kunne forudsige myometrieffiltration, da den standardiserede optagsværdi (SUV) var signifikant højere ($p < 0,005$) ved dyb invasion end ved superficial hos 22 patienter i Japan [16]. Metoden kan muligvis påvise lymfeknudemetastaser, men resultaterne har ikke været overbevisende. I et prospektivt studie fandt man 60% sensitivitet og 98% specificitet for metastatisk vækst i pelvine og paraaortale lymfeknuder. Primærtumor blev fundet i 84% af tilfældene [17]. I et andet studie opnåede man en sensitivitet på 53%, en specificitet på 99,6% og en nøjagtighed på 97,8%. Sensitiviteten var afhængig af lymfeknudestørrelsen. Var denne 4 mm eller mindre, blev sensitiviteten 16,7%, for lymfeknuder mellem 5 og 9 mm var den 66,7%, mens den for lymfeknuder > 10 mm var 93,3% [18]. Samtlige studier er små og mangler power.

Magnetisk resonans-skanning

MR-skanning opfattes som den mest nøjagtige metode til præoperativ bedømmelse af endometriecancer på grund af god bløddelskontrast og opløsningsevne. De mange studier, der omhandler MR's rolle i diagnostikken af endometriecancer, er dog svære at sammenligne på grund af forskellige fokusområder.

Stadie I/myometriendvækst

Litteraturen er ikke entydig vedrørende mulighed for vurdering af myometriendvækst med MR, da forskellige parametre indgår i de forskellige studier. Nøjagtighed er målt til 62-89%, sensitivitet til 50-94% og specificitet til 50-91% [19-23]. For dyb versus overfladisk indvækst findes en sensitivitet på 56-89%, en specificitet på 78-100% og en nøjagtighed på 58-95% [21, 24-27]. I nogle studier er der forsøgt forbedring

ved hjælp af *dynamic enhancement*, men uden signifikant bedre resultater [21].

Stadie II/cervikal nedvækst

På MR-skanning er det normale cervix stroma hypointent, og endometriekarcinomet er hyperintens [12]. Alligevel kan cervikal nedvækst være vanskelig at se på MR, og resultaterne er meget divergerende i litteraturen. Sensitivitet findes på 19-80% – flest omkring 60%, specificitet på 83-100%. Den samlede nøjagtighed er derfor 46-93,2% [20, 21, 23-29]. I flere studier konkluderes det dog, at MR er den mest pålidelige metode til at bedømme cervixinvolvering og mere præcis end transvaginal ultralyd og hysteroskopi [28].

Avanceret endometriecancer/lymfeknudespredning

Der findes kun få studier på MR og lymfeknudemetastaser. I tre studier, der involverede i alt 187 lymfeknudemetastaser på MR med en sensitivitet på 50-100%, en specificitet på 73-98% og en nøjagtighed på 90-98% [20].

I et studie har man evalueret MR med eller uden *body diffusion*-vægtede (DW) billeder hos 18 patienter med endometriecancer. Der blev i alt fundet 340 lymfeknuder ved operation, hvoraf de 40% sås ved konventionel MR, og 73% fandtes, hvis der suppleredes med DW [30].



TABEL 1

Lymfeknuderesektioner for stadium I-endometriecancer fordelt på risikogruppe. Af tabellen fremgår det, at mindre end 50% af de opererede højrisikopatienter med stadium I får foretaget lymfeknuderesektion, mens ca. 10% af lavrisikopatienterne får fjernet lymfeknuder. Tabellen viser, at der er behov for forskning i præoperativ diagnostik til identifikation af højrisikopatienter samt operativ optimering [1].

	Risikogruppe									
	lav		mellem		høj		uoplyst		I alt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2005										
Ja	12	4,4	11	9,1	9	32,1	2	11,8	34	7,8
Nej	247	90,8	106	87,6	16	57,1	14	82,4	383	87,4
Uoplyst	13	4,8	4	3,3	3	10,7	1	5,9	21	4,8
2006										
Ja	27	9,5	21	18,8	14	33,3	5	23,8	67	14,6
Nej	244	86,2	88	78,6	26	61,9	14	66,7	372	81,2
Uoplyst	12	4,2	3	2,7	2	4,8	2	9,5	19	4,1
2007										
Ja	23	9,9	27	28,7	15	45,5	3	15,8	68	17,9
Nej	203	87,1	65	69,1	15	45,5	13	68,4	296	78,1
Uoplyst	7	3,0	2	2,1	3	9,1	3	15,8	15	4,0
I alt	788	100	327	100	103	100	57	100	1.275	100



FAKTABOKS

Endometrie-cancer er den hyppigste gynækologiske cancer blandt danske kvinder med en incidens på godt 700 pr. år.

Stadieinddelingen fra *International Federation of Gynecology and Obstetrics* er peroperativ/patologisk, hvilket ikke muliggør detaljeret præoperativ operations- og behandlingsplanlægning.

Det er ikke muligt ud fra litteraturen at afgøre, hvilken metode der bedst egner sig til præoperativ stadiinddeling.

Denne artikel gennemgår evidensen for de i dag anvendte metoder til præoperativ stadiinddeling – positronemissionstomografi/computertomografi, magnetisk resonans-skanning og ultralyd.

I et enkelt studie har man sammenlignet PET/CT's og MR's validitet i den preoperative vurdering af 53 endometrie-cancerpatienter. De så bl.a. på lymfeknudemetastaser og fandt en nøjagtighed på 83,9%, en sensitivitet på 46,2% og en specificitet på 87,9% [14]. PET/CT fandtes ikke signifikant bedre end MR.

Ultralyd

Ultralyd er vidt udbredt i gynækologien. I litteraturen er ultralyd hovedsageligt undersøgt i relation til den primære diagnostik, men også i forbindelse med den videre stadiinddeling. Især har man fokuseret på muligheden for ved transvaginal ultralyd at vurdere myometrie- og cervixinvasion og således skelne mellem stadi I- og stadi II-endometrie-cancer. Generelt beskrives vurderingen af myometrieinvasion med en nøjagtighed på 66,9-84% – noget højere, når man kun ser på invasion > 50% [23, 31, 32], mens cervixinvasion forudsiges med en nøjagtighed på 16,7-92% [23, 28, 33].

Vaginal Doppler-ultralyd er brugt til at vurdere 120 endometrie-cancerpatienter præoperativt med en diagnostisk nøjagtighed på 69%, en sensitivitet på 66% og en specificitet på 72%. Endvidere var resistance-indeks (RI) i uterinkarrene signifikant lavere hos de patienter, der havde myometrieindvækst på > 50%, og signifikant negativt korreleret til tumorgrad [34]. Andre har også set på RI som prognostisk indikator og fundet lignende resultater. Nogle har brugt Doppler til at beregne vaskulært indeks (VI), flowindeks (FI) og vaskulært flowindeks (VFI). VI, FI, VFI og endometrievolumen (beregnet vha. 3D-ultralyd) blev fundet signifikant højere ved endometrie-cancer end ved endometriehyperplasi. VI var signifikant højere ved endometrie-cancerstadier, der var højere end I. Alle tre indeks var signifikant højere ved myometrieinvasion > 50%. Det intramurale RI var signifikant lavere hos patienter med høj tumorgrad, dyb myometrieindvækst og lymfeknudemetastaser [35].

I et studie er kontrastultralyd undersøgt på 35 patienter med en sensitivitet, specificitet og nøjagtighed for vurderingen af dyb myometrieindvækst på

henholdsvis 75%, 88,9% og 85,7%. Resultaterne er ikke sammenlignet med konventionel ultralyd, hvilket vanskeliggør vurdering af data, ligesom lymfeknuder ikke blev vurderet [36].

DISKUSSION

Den primære diagnostik af endometrie-cancer, som beror på kombineret vaginal ultralyd og histologi, er velundersøgt og har stor nøjagtighed, hvad angår differentiering mellem benigne og maligne forhold. Nye tal fra Dansk Gynækologisk Cancer Database viser, at en uhensigtsmæssig stor del af endometrie-cancerpatienterne alligevel henholdsvis over- og underbehandles [1].

Den videre stadiinddeling er i dag kirurgisk/histologisk og foretages derfor per- og postoperativt. Man har trods stort behov endnu ikke fundet en pålidelig præoperativ metode til stadiinddeling og dermed til individualiseret kirurgisk behandling samt efterbehandling.

PET/CT kunne være et vigtigt ikkeinvasivt og komplikationsfrit diagnostisk redskab til at vurdere spredning af endometrie-cancer til de retroperitoneale lymfeknuder og deraf følgende behov for adjuverende kemoterapi.

I et nyligt studie er udbredningen af ovarie- og cervixcancer undersøgt med PET/CT. En sensitivitet på op mod 100% har resulteret i bedre operationsplanlægning og øget *debulking*-rate og dermed formodet bedre overlevelse [37]. Tilsvarende undersøgelser findes ikke for endometrie-cancer.

Ingen billeddiagnostisk metode er fundet brugbar til diagnosticering af mikro-metastaser. De fleste har en afskæringsværdi på 10 mm. Dog kan lymfeknudespecifikt MR-kontraststof blive et vigtigt redskab i fremtiden. Nyere metoder med nanopartikel-forbedret MR-skanning har vist sig lovende. Således er der fundet signifikant højere sensitivitet (93%) og nøjagtighed ved diagnostik af lymfeknudemetastaser ved brug af teknikken sammenlignet med konventionel MR-teknologi [38].

Der findes i dag kun få mindre PET/CT-studier og enkelte MR studier med op til 100 patienter. Den diagnostiske prædiktions af lymfeknudemetastaser er lav ved ultralyd sammenlignet med de øvrige metoder. Der findes kun enkelte mindre studier, der sammenligner PET/CT, MR og ultralyd, alle med for lille styrke, således at valide konklusioner ikke kan drages [14, 23, 28, 32].

Spredningsmønstret for endometrie-cancer er komplekst, og der er patienter, der har spredning til paraortale lymfeknuder uden samtidig spredning til lymfeknuder i det lille bækken [39]. Peroperativ palpation af lymfeknuder er ikke nogen sikker metode til

at afgøre, hvorvidt der er metastaser til disse, og glandelrømning paraortalt er ikke risikofrit [40]. Det ville derfor være af stor værdi, hvis man præoperativt kunne påvise evt. metastaser til de paraortale lymfeknuder.

En bedre metode til præoperativ stadieinddeling ville muliggøre en bedre operations- og behandlingsplanlægning til gavn for både patienter og udnyttelse af operatører og operationsgange.

Endometrie-cancer-mortaliteten har været uændret i Danmark igennem mange år, og forskningen inden for området har været meget beskedent. Der er derfor et stort behov for intensiveret forskning i bedre præoperativ diagnostik herunder i anvendeligheden af ikkeinvasive metoder som PET/CT, MR og ultralyd med henblik på korrekt stadieinddeling og deraf følgende optimal behandling, der forhåbentlig kan resultere i forbedret recidivfri overlevelse.

KORRESPONDANCE: Sofie Leisby Antonsen, Gynækologisk Klinik, Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: sleisby@dadlnet.dk

ANTAGET: 28. september 2009

FØRST PÅ NETTET: 3. maj 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Høgdaal CK, NM. Årsrapport 2008. Dansk Gynækologisk Cancer Database. En landsdækkende klinisk database for kræft i æggestokke, livmoder og livmoderhals. In press.
- Engholm G FJCN. NordCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the Nordic Countries, Version 3.4. Association of Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. <http://www.ncr.nu>. (10. september 2009)
- Benedet JL, Bender H, Jones Het al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 Aug;70(2):209-62.
- Leitao MM, Jr., Kehoe S, Barakat RR et al. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2008 Nov;111(2):244-8.
- Kitchener H, Swart AM, Qian Q et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009 Jan 10;373(9658):125-36.
- Chi DS, Barakat RR, Palayekar M et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008 Mar;18(2):269-73.
- Creasman WT, Morrow CP, Bundy B et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 May;105(2):103-4.
- Gredmark T, Kvint S, Havel Get al. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1995 Feb;102(2):133-6.
- Hindsgavl Guideline: Guidelines udredning og behandling af kvinder med blodningsforstyrrelser. <http://www.dsog.dk/blaedningsforstyr/Startsidew.htm>. 2003. (1. september 2009).
- Minagawa Y, Sato S, Ito Met al. Transvaginal ultrasonography and endometrial cytology as a diagnostic schema for endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59(3):149-54.
- Barwick TD, Rockall AG, Barton DP et al. Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clin Radiol* 2006 Jul;61(7):545-55.
- Karlsson B, Granberg S, Wikland Met al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding – a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995 May;172(5):1488-94.
- Park JY, Kim EN, Kim DY et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008 Mar;108(3):486-92.
- Suzuki R, Miyagi E, Takahashi Net al. Validity of positron emission tomography using fluoro-2-deoxyglucose for the preoperative evaluation of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007 Jul;17(4):890-6.
- Torizuka T, Nakamura F, Takekuma Met al. FDG PET for the assessment of myometrial infiltration in clinical stage I uterine corpus cancer. *Nucl Med Commun* 2006 Jun;27(6):481-7.
- Horowitz NS, Dehdashti F, Herzog TJ et al. Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2004 Dec;95(3):546-51.
- Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Jun;190(6):1652-8.
- Chung HH, Kang SB, Cho J et al. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007 Mar;104(3):654-9.
- Manfredi R, Mirk P, Maresca G et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004 May;231(2):372-8.
- Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA et al. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer* 2007 Jan;17(1):188-96.
- Sanjuan A, Cobo T, Pahisa J et al. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion and histologic grade in endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer* 2006 Jan;16(1):385-90.
- Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 May;31(5):560-6.
- Ortashi O, Jain S, Emmanuel O et al. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 Apr;137(2):232-5.
- Sanjuan A, Escaramis G, Ayuso J et al. Role of magnetic resonance imaging and cause of pitfalls in detecting myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2008 Dec;278(6):535-9.
- Undurraga M, Petignat P, Pelte MF et al. Magnetic resonance imaging to identify risk of lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 Mar;104(3):233-5.
- Vasconcelos C, Felix A, Cunha TM. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and histopathologic evaluation. *J Obstet Gynaecol* 2007 Jan;27(1):65-70.
- Cicinelli E, Marinaccio M, Barba B et al. Reliability of diagnostic fluid hysteroscopy in the assessment of cervical invasion by endometrial carcinoma: a comparative study with transvaginal sonography and MRI. *Gynecol Oncol* 2008 Oct;111(1):55-61.
- Nagar H, Dobbs S, McClelland H et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006 Nov;103(2):431-4.
- Nakai G, Matsuki M, Inada Y et al. Detection and evaluation of pelvic lymph nodes in patients with gynecologic malignancies using body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2008 Sep;32(5):764-8.
- Berretta R, Merisio C, Piantelli G et al. Preoperative transvaginal ultrasonography and intraoperative gross examination for assessing myometrial invasion by endometrial cancer. *J Ultrasound Med* 2008 Mar;27(3):349-55.
- Yahata T, Aoki Y, Tanaka K. Prediction of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasonography, and gross visual inspection. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28(3):193-5.
- Fotopoulou C, Sehouli J, Schefold J et al. Preoperative transvaginal ultrasound (TVS) in the description of pelvic tumor spread in endometrial cancer: results of a prospective study. *Anticancer Res* 2008 Jul;28(4C):2453-8.
- Kanat-Pektas M, Gungor T, Mollamahmutoglu L. The evaluation of endometrial tumors by transvaginal and Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet* 2008 Jun;277(6):495-9.
- Merce IT, Alcazar JL, Lopez C et al. Clinical usefulness of 3-dimensional sonography and power Doppler angiography for diagnosis of endometrial carcinoma. *J Ultrasound Med* 2007 Oct;26(10):1279-87.
- Song Y, Yang J, Liu Z et al. Preoperative evaluation of endometrial carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography. *BJOG* 2009 Jan;116(2):294-8.
- Risum S, Høgdaal C, Loft A et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer – a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007 Apr;105(1):145-9.
- Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani M et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005 Apr 20;23(12):2813-21.
- Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008 Apr;109(1):11-8.
- Benedetti PP, 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 Dec 3;100(23):1707-16.