

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR EGE DOĞUMEVİ VE KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ: Prof.Dr. Mehmet ÖZEREN

ERKEN EVRE ENDOMETRİUM KANSERİNDE
ADJUVAN RADYOTERAPİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdurrahman Hamdi İNAN
İZMİR – Ağustos 2012

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
TABLolar	V
ÖZET	VI
SUMMARY	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.2.Koruyucu Faktörler.....	10
2.3.Fizyopatoloji.....	11
2.4.Histopatoloji.....	13
2.5.Patogenez.....	14
2.6.Klinik Özellikler.....	17
2.7.Tanı.....	18
2.8.Yayılım	21
2.9.Tedavi Öncesi Değerlendirme	22
2.10.Evreleme.....	23
2.11.Prognostik Faktörler.....	25
2.12.Tedavi.....	34
2.13.Nüks Hastalık.....	52
2.14.Tedavi Sonrası Takip.....	58
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	60
4. BULGULAR	62
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ	73
7. KAYNAKLAR.....	74

Teşekkür

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof.Dr. Mehmet Özeren, Doç Dr. Yusuf Yıldırım, Doç.Dr. Muzaffer Sancı, Op.Dr. Çiğdem İspahi, Op. Dr. Türkiz Isparta, Op.Dr. Merih Hanhan, Op.Dr. Akın Yaman, Op. Dr. Soner R. Öner, Op. Dr. İbrahim Türkmenoğlu, Op.Dr. Cem Büyüktosun, Op. Dr. Mustafa T. Yamazhan, Op.Dr. Sibel B. Civaş, Op.Dr. Kenan Ertopçu, Op.Dr. Nurgül Başoğlu, Op.Dr. Ahmet Güler'e,

Her vizitte aynı sabır, özen ve merakla bizleri dinleyen, her müdahalede yanıbaşımızda olan ve sabırla bildiği herşeyi bize öğretmeye çalışan sevgili hocam Prof.Dr. Mehmet Özeren'e; Jinekolojinin her noktasında ilham aldığım, hekimliğin disiplini ve algoritmasını öğrendiğim, mesleğimi bana sevdiren, cerrahi becerilerini her ameliyatında ilgiyle izleyip tüm meslek hayatım boyunca örnek alacağım Op.Dr. H. Merih Hanhan'a,

Uzmanlık eğitimine birlikte başladığımız arkadaşlarım başta olmak üzere özveri ile çalışan tüm asistan arkadaşlarıma ve ebe, hemşire ve personelimize,

Sonsuz destekleri ile hep yanımda olan, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim biricik annem ve babama,

Yaşama sevincim, her tebessümü ile hayat bulduğum biricik oğlum ve sevgili eşime,

Teşekkür ederim.

Simge ve Kısaltmalar

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
CA-125	: Cancer Antigen 125
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
ERT	: Eksternal Radyoterapi
VB	: Vajinal Brakiterapi
TAH	: Total Abdominal Histerektomi
BSO	: Bilateral Salpingo Ooferektomi
Pap smear	: Papanicolaou Yayması
FİGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Fedarasyonu
ECC	: Endoservikal kanal küretajı
BPLND	: Bilateral Pelvik Lenf Nodu Diseksyonu
PALND	: Paraaortik Lenf Nodu Diseksyonu
DFS	: Hastalıksız sağkalım
SS	: Standart sapma

Tablolar

Tablo 1: Endometrium kanserinde risk faktörleri ve rölatif riskleri

Tablo 2: Hiperplazinin endometrial kanserle ilişkisi

Tablo 3: Uterin Karsinom Evrelemesi (TNM/FIGO 2010)

Tablo 4: Klinik evre 1 endometrial karsinomda pelvik ve paraaortik lenf nodu metastaz insidansı

Tablo 5: FIGO cerrahi evresi ve genel sağkalım

Tablo 6: Uterin karsinom: FIGO 2009 cerrahi evreleme ve 5 yıllık sağkalım

Tablo 7: Radikal histerektomi ve basit histerektomi + RT'nin DFS ve total sağkalım açısından karşılaştırılması

Tablo 8: Orta riskli endometrial karsinom çalışmalarının karşılaştırılması

Tablo 9: M.D. Anderson Cancer Center'in Adjuvan Tedavi Algoritması (FIGO 1988 evreleme sistemine göre)

Tablo 10: Olguların yaş, ilk adet yaşı, son adet yaşı ve parite dağılımları

Tablo 11: Olguların ek hastalık dağılımı

Tablo 12: Postoperatif spesmenlerdeki tümör boyutları ve diğer histolojik özellikler

Tablo 13: Çalışma gruplarında lokal rekürens ve metastaz olan olgu sayısı

Tablo 14: Hastaların gruplara göre sağkalım süreleri

Tablo 15: Çalışma grubunda tümör boyutu ve ilişkili olarak yapılan lenfadenektomi tipi

Tablo 16: Pelvik lenf nodu metastazının primer tümör çapı ve histolojik grade ile olan ilişkisi

Grafik 1: Çalışma grubundaki hastaların menopoz durumları

Grafik 2: Çalışma grubundaki hastaların DM ve HT oranları

ÖZET

Amaç: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evre Ia grade 2 endometrioid tip endometrial adenokanser tanılı hastalarda adjuvan radyoterapinin sağkalıma etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: FIGO evre Ia grade 2 endometrioid tip endometrial adenokanser tanısı ile tedavi edilen 82 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük incelendi. Postoperatif adjuvan radyoterapi almış 59 hasta adjuvan radyoterapi almamış 23 vaka ile karşılaştırıldı; Sağkalım süreleri, lokal rekürens ve metastaz oranları her iki grup için değerlendirildi.

Bulgular: Adjuvan radyoterapi verilen grup ile kontrol grubu hastalarının analizinde sırasıyla lokal rekürens %4,3 ve %1,7 ($p=0,485$), uzak metastaz %4,3 ve %6,9 ($p=1,000$) ve ortalama sağkalım süresi $83,6\pm38,7$ ve $81,5\pm37,5$ ay ($p=0.828$) olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda adjuvan radyoterapinin düşük risk grubundaki (evre Ia grade 2) hastalarda genel sağkalım süresine katkısının olmadığı saptandı. Bariz radyasyon toksisitesi riskinin eklenmesiyle, bu hastaların postoperatif radyoterapiden yararlanamayacak olmaları büyük olasılıktır. Bu hasta grubunda primer cerrahiyi takiben yakın gözlem yapılmalıdır.Yine de, adjuvan radyoterapinin vajinal relaps olan hastaların iyileşmesi için çok etkili bir tedavi yöntemi olduğu düşünülmelidir.

SUMMARY

Objective: The impact of adjuvant radiotherapy on the rates of survival was analyzed in patients diagnosed with International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage 1a grade 2 endometrial endometrioid adenocarcinoma.

Material and Methods: Medical records of 82 patients diagnosed and treated for FIGO stage 1a grade 2 endometrial endometrioid adenocarcinoma were reviewed retrospectively. A group of 59 patients who received postoperative radiotherapy was compared with a control group of 23 subjects treated without adjuvant radiotherapy; the duration of survival as well as the local recurrence and metastasis rates were evaluated in both groups.

Results: The analysis of patient data has revealed the rate of local recurrence as 4.3% vs. 1.7% ($p=0.485$), the rate of distant metastasis as 4.3% vs. 6.9% ($p=1.000$), and the mean survival time as 83.6 ± 38.7 vs. 81.5 ± 37.5 months ($p=0.828$) in the adjuvant radiotherapy and control groups, respectively.

Conclusion: In the presented study, adjuvant radiotherapy failed to improve the overall survival of the patients in the low-risk group (stage 1a grade 2). With the addition of the significant risk of radiation toxicity, it is highly probable that these patients will not benefit from post-operative radiotherapy. Close observation should be performed following the primary surgery in this patient group. Nevertheless, it should also be considered that adjuvant radiotherapy is a very effective treatment modality for the recovery of patients with vaginal relapse.

1. Giriş ve Amaç

Kadın pelvisinin en sık malign tümörü olan endometrium kanseri tüm invaziv kanserlerin %7'sini oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadın kanserleri içinde 4. sırayı, kadın genital sistem kanserleri arasında birinci sırayı alırken 2011 yılında 46,470 yeni vaka ve 8120 ölüm bildirilmiş, 2012 yılında ise 47.130 kadının endometrial (uterin korpus) kanseri tanısı alacağı ve 8010 ölüm meydana geleceği tahmin edilmektedir ¹⁻⁶. GLOBOCAN 2008 verilerine göre korpus uteri kanserlerinin dünyada insidansı 288.387 iken mortalitesi 73.854 olarak açıklanmıştır ⁷. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre 5 yıllık survey oranları lokalize kanserler için %95.5, rejyonel kanserler için %67.5 ve metastaz yapmış olanlar için ise %17.1'dir ⁸. İzmir için endometrium kanseri insidansı 2005 KETEM verilerine göre 100.000'de 9.15'tir ⁹. Yüksek insidansa ve etkili bir tarama testinin olmamasına rağmen, erken semptom vermesi nedeniyle, çoğu vaka hasatalığın sadece cerrahi ile kür sağlandığı erken evrelerde tanı almaktadır.

Epidemiyolojik ve prognozdeki farklılıklara dayanarak endometrium kanseri, Tip 1 ve Tip 2 olarak iki gruba ayrılmaktadır. Hastaların %80'i Tip 1 endometrium kanseri kapsamındadır. Bu hastalar tanı esnasında uterus korpusuna sınırlı, iyi veya orta derecede diferansiyasyon gösteren endometrioid adenokarsinomlardır. Tip 2 endometrium kanseri grubunda yüksek grade'li karsinomlar (clear cell ve seröz karsinom gibi) bulunur, bu grup tüm endometrium kanseri olgularının %15-20'lik kısmını oluştururlar. Bu tümörler genellikle myometriumu invaze edip histerektomi sırasında uterus dışına doğru yayılım gösterirler. İkinci grubun prognozu daha kötü olduğundan, tanıyı koyan patoloğun hastanın tedavisinin planlanması açısından önemi daha da artmaktadır. Son 20 yıldır, prognostik önemlerini ortaya koymak için histolojik tip, histolojik grade, cerrahi-patolojik evreleme, myometrial invazyonun derinliği, vasküler invazyon ve servikal tutulumu içeren cerrahi ve patolojik parametreler üzerinde çalışmalar yapılmıştır ^{10,11}.

Daha önceleri klinik olarak evrelemesi yapılan ve radyoterapiyi müteakip cerrahi ile tedavi edilen endometrium kanseri, 1988 yılından bu yana Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)'nun aldığı karara göre cerrahi olarak evrelendirilen bir kanserdir. Endometrium kanserinin son evrelendirilmesi 2009

mayıs ayında yayınlanan Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) /TNM sınıflama sistemine göre yapılmaktadır. Endometrium kanseri için standart evreleme prosedürü total ekstrasfasial histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve pelvik, paraaortik lenf nodu diseksiyonundan oluşmaktadır ¹². Genel olarak kanser tarama metodlarının yaygınlaşması, ortalama yaşam süresinin uzaması sonucu endometrium kanseri risk grubunun artması ve progestinlerle karşılanmamış östrojen kullanımındaki artış endometrium kanseri insidansında son yıllarda saptanan artışta etkili gözükmektedir. Bu arada serviks kanserinin yaygın tarama yöntemleri ile servikal intraepitelyal neoplazi döneminde yakalanarak tedavisi, invaziv serviks kanseri insidansında azalmaya ve dolayısıyla endometrium kanseri insidansında göreceli bir artışa yol açmaktadır ¹³.

Vakaların büyük kısmı erken evrede tanı alırlar ve standart yönetim total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomidir (TAH-BSO). Lokal-rejyonel rekürrens için risk faktörleri retrospektif cerrahi-patolojik çalışmalarda ve prospektif klinik deneylerde belirlenmiştir. Adjuvant radyasyon tedavisi lokal rekürrens oranlarını düşürebilir fakat randomize çalışmalarda surveye bariz katkısı gösterilememiştir. Radyoterapi pelvik radyasyon, vaginal brakiterapi, tüm abdominal radyasyon veya intraperitoneal radyonüklit tedavisinden oluşabilir. Fakat uterusu sınırlı hastalıkta adjuvant radyoterapinin rolü tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı erken evre endometrioid tip endometrial adenokarsinom vakalarında adjuvant radyoterapinin surveye etkisinin araştırılmasıdır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

2008 yılında tüm dünyada 287.100 kadın uterin kanser tanısı almıştır ¹. 100.000 kadında 12.9 insidansı ve 100.000'de 2.4 ölüm oranı ile uterin kanser gelişmiş ülkelerdeki en sık jinekolojik malignitedir. Gelişmekte olan ülkelere ise 100.000'de 5.9 insidans ve 100.000'de 1.7 mortalite oranı ile servikal kanserden sonra ikinci sırayı almaktadır. Birleşik devletlerde uterin kanser en sık jinekolojik malignitedir ve muhtemelen obezite ve diğer risk faktörlerinin artmasına bağlı

olarak diğer gelişmiş ülkelerden daha sık izlenmektedir. SEER verilerine göre 2004-2008 arası uterin kanser insidansı 100.000 kadında 23.9 dur ¹⁴. İnsidans oranları beyazlarda (100.000'de 24.8) siyahlara (100.000'de 20.9) ve asya kökenlilere (100.000'de 18.2) nazaran daha yüksektir. Fakat mortalite siyahlarda beyazlara göre neredeyse iki kat daha yüksektir (100.000'de 7.1'e karşı 3.9).

Bilinen risk faktörleri endometrium kanserinin yaklaşık %80'ini oluşturan tip 1 endometrium kanseri yani endometrioid endometrial karsinomun risk faktörleridir. Endometrioid endometrial kanserde ana risk faktörü yeterli progesteron desteği olmadan aşırı endojen veya eksojen östrojene maruziyettir ^{15,16,17}. Diğer risk faktörleri obezite, nulliparite, diyabetes mellitus ve hipertansiyondur (Tablo 1).

2.1.1. Aşırı Östrojen Maruziyeti

2.1.1.1. Ekzojen Östrojen veya Östrojen Agonistleri

a.Karşılanmamış östrojen tedavisi

Progesteron ile karşılanmamış sistemik (oral, yama, sistemik doz içeren vaginal ring) östrojen tedavisi endometrial hiperplazi veya endometrial kanser açısından belirgin şekilde artmış risk ile sonuçlanır. Endometrial hiperplazi 1 yıl progesteron ile karşılanmamış sistemik östrojen tedavisi alan kadınların %20-%50 'sinde gösterilmiştir ¹⁸⁻²⁰. Birçok prospektif ve vaka-kontrol çalışmasında karşılanmamış östrojen tedavisinin endometrial kanser insidansını artırdığı gösterilmiştir. Risk verilen östrojen dozu ve kullanım süresine bağlıdır. Bazı çalışmalarda karşılanmamış östrojen kullanımı ile oluşan endometrial kanserin hormon kullanmadan endometrial kanser olanlara göre daha az agresif olduğu bildirilmiş fakat diğer çalışmalar karşılanmamış östrojen tedavisi alanlarda metastaz riskinin arttığını bildirmişlerdir ^{21,22}.

Tablo 1. Endometrial kanser için risk faktörleri

Risk Faktörü	Relatif Risk
Yaş	50-70 yaş arası kadınlarda %1.4 endometrial kanser riski mevcuttur.
Karşılanmamış östrojen tedavisi	2-10
Geç menopoz (55 yaşından sonra)	2
Nulliparite	2
Polikistik over sendromu (Kronik anovulasyon)	3
Obezite	2-4
Diyabetes mellitus	2
Lynch sendromu	22-50
Tamoksifen tedavisi	2
Erken menarş	Relatif risk bilinmiyor
Östrojen sekrete eden tümörler	Relatif risk bilinmiyor
Endometrium, over veya kolon kanseri için aile öyküsü	Relatif risk bilinmiyor
<i>Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society Guidelines for Early Endometrial Cancer Detection: Update 2001'den alınmıştır.</i>	

b. Postmenopozal östrojen-progesteron hormon replasman tedavisi

Östrojen tedavi rejimine progesteron eklenmesi endometrial hiperplazi ve kanser riskini bariz bir şekilde düşürür ^{23,24}. Genellikle kombine östrojen progesteron replasmanı endometrial hiperplazi riskini artırmaz. Fakat Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) çalışması iki yıllık siklik kombine preparat kullanımı sonrası endometrial hiperplazi riskinin bariz olarak

arttığını göstermiştir ^{20,25,26}. Bu çalışmada günlük 0,625 mg konjuge equin östrojenine ek olarak bir ayda 12 gün 10 mg medroksiprogesteron asetat kullanılmıştır. Devamlı östrojen-progesteron kullanımını plasebo ile karşılaştıran Women's Health Initiative randomize çalışmasında ise iki grup arasında endometrial kanser açısından istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır ²⁷.

c. Tamoksifen

Selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen hedef organa ve serum östrojen seviyelerine göre agonist ve antagonist özellikler taşır ²⁸⁻³⁰. Örneğin meme dokusunda östrojenin etkilerini antagonize eder ve koruma ve tedavi amaçlı kullanılır. Ancak tamoksifenin postmenopozal kadınlarda kullanımı endometrial karsinom riskini artırır ^{31,32}. Tamoksifenin endometrium üzerine olan etkisi menopozal duruma bağlıdır ³³. Postmenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımının endometrial kanser yapıcı etkisi iyi bilinmektedir ve bu etki doz ve kullanım süresine bağlıdır fakat premenopozal kadınlarda tamoksifenin endometrial kanser riskini artırması konusunda kesin veriler yoktur. Bu durum meme kanseri koruması için 5 yıl ve daha uzun süre tamoksifen kullanmış 20.000 den fazla kadını içeren iki büyük randomize çalışmanın meta analizinde gösterilmiştir (National Surgical Adjuvant Breast, Bowel Project P-1 ve International Breast Cancer Intervention Study-1 çalışmaları) ³¹. Tamoksifen plasebo ile karşılaştırıldığında 50 yaş ve üzeri kadınlarda uterin kanser riskini bariz olarak artırırken (2.6'ya karşı 0.8 kat; rölatif risk [RR], 3.32; %95 CI 1.95-5.67) 50 yaşından genç kadınlarda bu etkiyi yapmaz (0.3'e karşı 0.3 kat; RR 1.19, %95 CI 0.53-2.65). 50 yaş altı kadınlardaki tamoksifen etkilerinin net olarak anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Tamoksifen kullanımının sonuçları üzerine başka bir meta analiz meme kanseri nedeniyle yaklaşık 5 yıl tamoksifen kullanan ve tamoksifen tedavisi almayan 20.000 den fazla kadını içeren 20 randomize çalışma içermektedir ³². Bu meta analizde tamoksifen kullanımının artmış endometrial kanser riski gösterilmiştir. Yaş grupları incelendiğinde tamoksifen kullanımına bağlı endometrial kanser riskinin 55 yaş ve üzeri kadınlarda bariz olduğu izlenmiştir. Endometrial kanser riski ilaç bırakıldıktan sonra da devam etmektedir. Progesteronun tamoksifene bağlı endometrial kanser riskine etkisi çok çalışılmamıştır. Levonorgestrelli rahim içi araç kullanımına dair iki randomize çalışmanın meta analizinde, levonorgestrelli RIA'nın endometrial polip sıklığını azalttığı fakat endometrial hiperplazi,

endometrial karsinom veya meme kanseri rekürrensinde fark yaratmadığı sonucu bulunmuştur ³⁴. Tamoksifen kullanan kadınlarda gelişen endometrial karsinom, kullanmayanlarda ortaya çıkan endometrial karsinomdan evre ve histoloji bakımından farklılık göstermez. ACOG tamoksifen kullanan kadınlara rutin tarama önermemekte fakat kadınların tamoksifenle ilişkili riskler konusunda aydınlatılmalarını ve endometrial hiperplazi veya karsinom semptomları açısından yakın takip önermektedir ³⁵. Tamoksifen kullanımı ayrıca uterin sarkom gelişme riskini de artırmaktadır.

d. Fitoöstrojenler

Fitoöstrojenlerin endometrial karsinom geliştirme riski tartışmalıdır ³⁶. Fitoöstrojenler doğal olarak birçok bitkide, meyvede ve sebzede varolan nonsteroidal bileşiklerdir ve hem östrojenik hem de antiöstrojenik özellikleri vardır. Birçok randomize çalışma fitoöstrojen içeren diyet ya da ilaçlarla endometrial hiperplazi veya endometrial karsinom arasında artmış bir risk gösterememiştir, hatta birkaç çalışma sonucunda riski azalttığı bildirilmiştir ³⁷. Örneğin 3516 kadını içeren 7 karşılaştırmalı gözlemsel çalışmanın meta analizi sonucunda yüksek soya diyeti düşük soya diyeti ile kıyaslanmış ve bariz olarak yüksek soya tüketenlerde endometrial karsinom riski daha düşük olarak saptanmıştır ³⁸. 376 postmenopozal kadına 5 yıl soya isoflavon (150 mg/gün) verilerek yapılan başka bir çalışmada endometrial hiperplazi riskinin bariz olarak arttığı gösterilmiştir ³⁹.

2.1.1.2 Endojen Östrojenler

a. Kronik anovulasyon

Anovulatuvar kadınlarda seks steroidleri üretilmektedir fakat bunların üretimi siklik değildir ve sonuçta düzensiz uterin kanamaya yol açarlar. Yeterli progesteron ile karşılanmayan kronik östrojen üretimi endometriumun devam eden proliferasyonuna yol açmaktadır ki bu durum endometrial hiperplazi veya karsinoma neden olabilir. Anovulasyon, menarş ve menopoza geçiş dönemlerinde yaygındır. Anovulasyona en sık neden olan endokrin bozukluk ise polikistik over sendromudur.

b. Obezite

Obezitenin endometrial karsinom gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. 3 milyondan fazla kadını içeren 19 prospektif çalışmanın meta analizi sonucunda Beden Kitle Endeksi (BMI)'ndeki her 5 kg/m² lik artış

endometrial karsinom gelişme riskini artırmaktadır ⁴⁰. Ayrıca yüksek BMI endometrial karsinomun daha erken yaşta ortaya çıkmasında neden olmaktadır (<45 yaş) . Obez hastalarda görülen endometrium kanseri riskindeki artış, obez hastalarda dolaşımdaki östron düzeyinin yükselmiş olmasına bağlanmaktadır. Postmenopozal hastalarda serumdaki esas östrojen östrondur. Östron başta androstenedion olmak üzere androjenlerin periferde aromatisasyonu ile oluşmaktadır. Bu dönüşüm en çok kas ve yağ dokularında meydana gelmektedir. Östron, östrojen reseptörlerine zayıf olarak bağlansa da, devamlı etki sonucu östrojen etkisi ortaya çıkmaktadır. Ayrıca seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesi obez kadınlarda azalmaktadır. Bu da serbest östrojenin artmasına neden olur . Aşırı obez kadınlarda ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$) oluşan endometrial kanser BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ olan kadınlarda gelişen endometrial kansere nazaran daha az agresif histolojik subtipi sahiptir ve bu kadınlardaki karsinom çoğunlukla stage I'dir veya düşük grade'li histoloji mevcuttur .

c. Erken menarş ve geç menopoz

Bazı çalışmalarda erken menarş yaşının endometrial karsinom açısından bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Geç menopozun endometrial karsinoma yol açma riski daha düşüktür ⁴⁶. Her iki durumda da östrojene maruziyet artmakta ve anovulatuvar siklusların yaygın olduğu dönemler uzamaktadır.

d. Östrojen sekrete eden tümörler

Bazı ovaryan tümörler endometrial karsinoma yol açabilecek östrojen üretirler. Bunlar içinde endometrial neoplazi ile en çok ilişkili olan granuloza hücreli tümördür. Granuloza hücreli tümör tanısı almış hastaların endometrial biyopsileri ile yaklaşık %25-50 oranında endometrial hiperplazi, %5-10'unda ise endometrial karsinom saptanmıştır ⁵⁰. Granuloza hücreli tümörlerle ilişkili endometrial adenokarsinomlar daha erken evrede ve daha iyi diferansiyedirler ⁴³.

2.1.2 Yaş

Endometrial karsinom genellikle postmenopozal kadınlarda görülür (ortalama tanı yaşı 61 dir) ¹⁴. 50 yaş altında endometrial kanser tanısı almış kadınlarda genellikle obezite veya kronik anovulasyon gibi başka bir risk faktörü bulunmaktadır ⁴⁴.

2.1.3 Aile Hikayesi

Endometrial karsinoma ailesel yatkınlığın birinci derece akrabalar için varolduğu iddia edilmektedir fakat sorumlu genler belirlenmemiştir ^{45,46}.

2.1.3.1 Lynch Sendromu

Lynch sendromu DNA tamir genlerindeki mutasyonların neden olduğu otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Lynch sendromu tanılı kadınlar endometrial kanser, kolon ve over kanseri açısından yüksek risk altındadırlar ve bu kadınlarda endometrial kanser daha genç yaşlarda ortaya çıkar. Lynch sendromlu kadınlardaki endometrial karsinom riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında 10-30 kat daha fazladır ve tanı zamanı ortalama yaş 50 iken genel popülasyonda endometrial kanserin ortalama tanı yaşı 61 dir. Lynch sendromu ile ilişkili endometrial karsinomların histolojisi genellikle endometrioid tiptir ve çoğunlukla erken evrededirler. Bu kadınların erken yaşlarda sık izlenmesi ve endometrial kanser semptomlarının hasta ile tartışılması gerekmektedir.

2.1.3.2 BRCA

BRCA, DNA tamirinden sorumlu genlerden biridir ve bu genin mutasyonunda DNA tamiri veya tamir edilemeyen DNA'nın imhası gerçekleşmeyecek ve bu durum kansere neden olabilecektir. BRCA gen mutasyonu taşıyıcıları meme ve over kanseri açısından yüksek risk altındadırlar. Bazı çalışmalar BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarının endometrial kanser için de risk oluşturduğunu savunurlar. 11,847 BRCA1 mutasyonu taşıyıcıyı içeren çok uluslu bir cohort çalışmasında uterin kanser riskinin bariz bir şekilde arttığı gösterilmiştir ⁴⁷. Fakat bir prospektif çalışmada BRCA mutasyonu taşıyıcılarından sadece tamoksifen kullananlarda bu riskin arttığı savunulmaktadır ⁴⁸. BRCA taşıyıcılarında endometriumun seröz karsinomunda risk artışı olduğunu söyleyen çalışmalar da mevcuttur ^{49,50}.

2.1.3.3 Diğer Genetik Sendromlar

PTEN tümör supressör genindeki mutasyonun neden olduğu Cowden sendromunda mukokutanöz lezyonlar, uterin leiomyomlar ve endometrial, tiroid, kolorektal ve renal kanserler açısından artmış risk bulunmaktadır. Bu sendromla ilişkili çalışmalar çok nadirdir ve Cowden sendromlularda endometrial kanser riskinin %13-19 arasında olduğu rapor edilmiştir ⁵¹.

2.1.4 Diyet

Endometrial kanser riskini artırdığı bilinen herhangi bir yiyecek yada içecek yoktur ⁵². Yüksek glisemik diyetin endometrial kanser ile ilişkisini savunan birkaç çalışma mevcuttur fakat çoğunlukla obezite ile ilişkilidir ⁵³. Alkol alımı ile endometrial kanser ilişkisini araştıran 20 çalışmanın meta analizinde alkol alımının endometrium kanseri ile ilişkisi bulunmamış fakat alt grup incelemesinde likör alımının riski artırdığı fakat şarap veya bira içmenin riski artırmadığı bulunmuştur ⁵⁴.

2.1.4 Diğer faktörler

2.1.4.1 Nulliparite ve infertilite

Endometrial karsinom riski parite ile ters ilişkilidir ^{41,55}. Bu durum muhtemelen infertil kadınlarda sık görülen anovulatuvar sikluslar ile ilişkilidir. İnfertilite tedavisi için kullanılan ovulasyon indüksiyonunun endometrial kansere neden olduğu yönündeki bulgular tutarsızdır ^{56,57}.

2.1.4.2 Diyabet ve Hipertansiyon

Diyabet ve hipertansiyonu olan kadınlar endometrial karsinom açısından yüksek risk taşırlar ⁵⁸. Endometrial kanser gelişim riski tip 2 diyabetes mellitusta tip 1 diyabetes mellitusa göre daha yüksektir. Diyetteki yüksek karbohidratlar ve bununla ilişkili hiperinsülinemi, insülin direnci ve yüksek insülin benzeri büyüme faktörleri endometrial proliferasyon ve endometrial karsinom gelişiminde rol oynayabilir ^{53,59,60}.

2.1.4.3 Meme kanseri

Meme kanseri öyküsü endometrial karsinom gelişimi için risk faktörüdür. Bu durum tamoksifen kullananlar için açıktır fakat aynı zamanda her iki hastalık için obezite, nulliparite gibi benzer risk faktörlerinin olması bu iki hastalığın birlikte görülme oranını artırır. Bazı çalışmalarda meme kanseri olan kadınlarda gelişebilecek endometrial kanserin seröz endometrial tümör olabileceği savunulmaktadır ⁶¹. Fakat bu birlikteliğin etyolojisi açık değildir.

2.2 Koruyucu Faktörler

2.2.1 Hormonal Kontraseptifler

Östrojen-progesteron içeren oral kontraseptiflerin kullanımı endometrial kanser riskini %50'den fazla azaltmaktadır ^{62,63}. 19 gözlemsel çalışmanın gözden geçirilmesi ile oral kontraseptif kullanımının endometrial kanser riskini yaklaşık

%50 azalttığı ve bu koruyucu etkinin oral kontraseptiflerin bırakılması sonrası 10 ila 20 yıl daha devam ettiği bulunmuştur ⁶³. Hormonal kontraseptiflerin yararı progesteron komponentine bağlıymış gibi görünmektedir. Çalışmalar sadece progesteron içeren kontraseptiflerin (depo medroksiprogesteron asetat, progesteron implantlar, progesteron salan rahim içi araçlar) endometrial neoplazi gelişimine karşı endometrial koruma sağladığını bulmuşlardır ^{64,65}.

2.2.2 Sigara içiciliği

Postmenopozal kadınlardaki sigara içiciliği endometrial karsinom gelişme riskini azaltır fakat tütün kullanımının diğer büyük sağlık sorunlarını beraberinde getirmesi nedeni ile bu yarar bir anlam taşımaz. Premenopozal kadınlarda bu etki kesin değildir. 34 prospektif ve vaka- kontrol çalışmanın meta analizinde halen sigara kullanan kadınlarda endometrial kanser gelişimi riskinin menopoz sonrası azaldığı fakat öncesinde bu etkinin görülmediği bildirilmiştir ⁶⁶. Bu etkiler muhtemelen sigaranın östrojenin hepatik metabolizmasını stimüle etmesine bağlıdır.

2.2.3 Diyet ve egzersiz

2.2.3.1 Fizik aktivite

Sedanter yaşam endometrial kanser gelişiminde rol oynamaktadır. Bu durum 9 prospektif çalışmanın meta analizinde gösterilmiştir ⁶⁷. Fiziksel aktivitenin endometrial karsinom gelişim riskini azaltması birkaç biyolojik mekanizmaya bağlıdır; azalmış obezite ve santral yağlanma, immün sistem fonksiyonlarında ve endojen seks hormonları ile metabolik hormonlar ve büyüme faktörlerinin seviyelerinde belirgin iyileşme ⁶⁸.

2.2.3.2 Kahve

Karşılaştırmalı çalışmaların meta analizleri sonucunda kahve tüketiminin tüketim miktarına bağlı olarak endometrial kanser riskini azalttığı bulunmuştur ⁶⁹.

2.2.3.3 Çay

7 karşılaştırmalı çalışmanın meta analizi ile çay tüketiminin tüketim miktarına bağlı olarak endometrial kanser riskini azalttığı rapor edilmiştir fakat alt grup analizinde bu risk azalmasının sadece yeşil çay içicilerinde olduğu bulunmuştur ⁷⁰.

2.2.3.4 Diğer faktörler

D vitamini ile endometrial kanser arasında herhangi bir ilişki

bulunamamıştır bazı çalışmalarda kalsiyum ilaveli vitaminlerin koruyucu olabileceği savunulmuştur ⁷¹.

2.3 Fizyopatoloji

Endometriumun progesteronla karşılanmamış endojen veya eksojen östrojenle uyarılması ile prekanseröz lezyonlar gelişebilir. Bu lezyonlar basitten komplekse doğru değişik aşamalarındaki endometrial hiperplazilerdir. Endometrial hiperplaziler anormal uterus kanamalarına sebep olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu oluşabilmeleri ve endometrial kanser ile birlikte ya da öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler. Endometrial hiperplaziler postmenopozal kanamaların %5-10'undan sorumludurlar. Endometrial hiperplazi endometrial stroma ve bezlerin fizyolojik durumunun abartılı şekli ile karsinoma in-situ arasında değişiklik gösteren biyolojik ve morfolojik farklılaşma spektrumunu yansıtır. Endometriumdaki proliferatif değişikliklerin ilk basamağı endometrial glandların sayılarının artmasıdır. Bunu gland dilatasyonu izler. Bir süre sonra endometrium stromasında da aşırı proliferasyon olaya katılır. Proliferasyon daha da ilerlediği zaman dilate glandlar sırt sırta gelecek şekilde dizilmeye başlarlar. Stromal alanları sıkıştırıp daraltırlar. Daha ileri dönemlerde ise glandüler epitel hücrelerinde polarizasyon kaybolur ve tabakalaşma gözlenir. Normalde tek katlı olan epitel, çok katlı epitele dönüşür. Daha sonra hücrelerde atipik gelişmeler başlar. Atipi bazal membranı geçtiği zaman ise invaziv endometrium kanserinden bahsedilir ⁷². Basit endometrial hiperplazideki hücre yapısı, normal proliferatif endometriumla çok benzerlik gösterdiği için basit hiperplazinin, gerçek fizyolojik bir cevap olduğu söylenebilir. Buna karşın atipik endometrial hiperplazideki hücreler, iyi diferansiye endometrium kanserindeki hücrelerden yapısal olarak pek farklı değildir ve atipik hiperplazi östrojenik stimülasyon sonucu gelişebileceği gibi inaktif endometrium veya atrofik endometrium benzeri östrojenden bağımsız ortamlarda da gelişebilmektedir ⁷³. Bu bulgu, atipik hiperplazinin herhangi bir büyüme faktörü uyarısı olmadan yani gerçek bir hiperplaziden ziyade bağımsız olarak geliştiğini göstermektedir.

Endometrial hiperplazilerde malign potansiyellerin değerlendirilmesi, bu konuda fikir birliğinin olmaması ve tanımlamaların kesinlik kazanamamasından dolayı problem yaratmaktadır. Literatürde değişik patoloğlarca yapılmış 15

civarında klasifikasyon vardır. Günümüzde en rağbet gören sınıflama Uluslararası Jinekolojik Patologlar Topluluğu (ISGP) tarafından 1984 yılında yapılan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından adapte edilen sınıflamadır:

- Basit Endometrial Hiperplazi (Atipisiz Kistik)
- Kompleks Endometrial Hiperplazi (Atipisiz Adenomatöz)
- Atipili Endometrial Hiperplazi
 - Basit (Atipili Kistik)
 - Kompleks (Atipili adenomatöz)

Bu sınıflamada kriter olarak ilk planda sitolojik değişiklikler göz önüne alınmıştır. Sitolojik atipi bulguları göstermeyen proliferatif yapılar ise içerdikleri glandüler yapının miktarı ve yoğunluğu açısından basit veya kompleks hiperplazi olarak sınıflandırılmışlardır. Endometrial hiperplazinin karsinoma ilerleme riski, sitolojik atipinin varlığına ve ağırlığına bağlıdır. Kurman ve ark. tedavi edilmemiş endometrial hiperplazisi olan ve ortalama 13.4 yıl takip edilmiş olan 170 hastanın endometrial örnekleme sonuçları üzerinde çalışmışlardır ⁷⁴ (Tablo 2).

Tablo 2: Hiperplazinin Endometrial Kansere İlişkisi

Hiperplazi tipi	Regresyon(%)	Persistans(%)	Kansere progresyon(%)
Basit atipisiz	80	19	1
Kompleks atipisiz	80	17	3
Basit atipili	69	23	8
Kompleks atipili	57	14	29

Endometrial hiperplazilerin kansere dönüşümü postmenopozal kadınlarda, premenopozal kadınlardan 5-10 kat daha fazladır ⁷⁵. Atipili endometrial hiperplazi nedeniyle histerektomi yapılan olgularda, operasyon esnasında frozen-section yapılması önerilmektedir ⁷⁶.

2.4 Histopatoloji

Endometrial kanserler ışık mikroskopik görünüşleri, klinik davranışları ve epidemiyolojilerine göre iki ana sınıfa ayrılabilirler (tip 1 ve 2). Tip 1 endometrial kanserler endometrioid histolojiye sahiptir ve yeni tanı alan hastaların yaklaşık %80'ini oluştururlar. Çoğunlukla progesteronla karşılanmamış kronik östrojen maruziyetine bağlı oluşurlar ve sıklıkla öncesinde premalign bir hastalık mevcuttur (endometrial hiperplazi). Tip 2 endometrial kanserler genellikle papiller seröz veya clear cell gibi nonendometrioid histolojik tiptedirler ve agresif klinik seyirleri vardır. Bu tipte hormonal risk faktörleri bilinmemektedir ve bilinen bir premalign durum saptanmamıştır.

2.4.1 Endometrioid Kanser

Çoğu endometrioid adenokanserler endometrial bezlerin stromaya ulaşmadan sırt sırta proliferasyonu ile karakterize iyi diferansiye tümörlerdir. Grade 1 tümörler %5'ten daha fazla solid büyüme göstermezler, grade 2 tümörlerde tümörün %6-50'si solid büyüme gösterir ve orta-zayıf diferansiyedirler. Grade 3 tümörler ise %50'den fazla solid büyüme içerir ve oldukça zayıf diferansiasyon gösterirler. Moleküler çalışmalar endometrioid tümörlerin nonendometrioid olanlara göre farklı genetik profili olduğunu göstermiştir ⁷⁷. Mikrosatellit instabilite ve PTEN, K-ras ve beta-catenin genlerindeki spesifik mutasyonlar endometrioid tümörler için karakteristik iken nonendometrioid tümörlerde p53 mutasyonları baskındır. Endometrioid karsinomun varyantları yüksek grade'li endometrioid karsinomdan ve papiller seröz karsinomdan ayırtedilmelidir. Göze çarpan skuamöz diferansiasyonu olan endometrioid karsinom yanlışlıkla over gradingle sonuçlanan solid büyüme yönünden değerlendirilebilir. Bu büyüme paterni papiller seröz karsinomu düşündüren birleşik villöz büyüme içerir fakat villusların merkezi fibrovasküler çekirdekleri daha ince olması ve dallanma paterni daha az karmaşık olması nedeniyle villoglandüler büyüme olarak isimlendirilir. Bu varyantların prognozu klasik endometrioid tümörlerle aynıdır .

2.4.2 Papiller Seröz ve Clear Cell Kanseri

Papiller seröz ve clear cell karsinomlar genellikle ileri evrelerde tanınan bir hayli agresif tümörlerdir. Myometrial invazyon göze çarpmaktadır ve vasküler invazyon sıklıkla gözlenir. Papiller seröz kanser endometrial kanserlerin % 1-5'ini oluştururken clear cell kanser %5-10'unu oluşturmaktadır. Her ikisi de yüksek grade'li tümörlerdir ve endometrioid kanserlere göre prognoz oldukça zayıftır.

Papiller seröz tümörler overin seröz papiller karsinomunu hatırlatan karmaşık papiller mimariye sahiptir ve vakaların yaklaşık %30'unda psammom cisimcikleri bulunur. Vakaların tamamında belirgin nükleer atipi izlenmektedir. Clear cell kanserler ise tübülokistik, papiller veya solid paternler içerirler ve psammom cisimcikleri daha nadirdir. Hücreler glikojen varlığına bağlı berraktırlar. Kimi patoloğlar bir tümörü clear cell olarak sınıflandırmak için %50'den fazla clear cell yapısına ihtiyaç duyarlarken ⁷⁸ diğerleri için bu oran %25'tir ^{79,80}.

2.4.3 Miks Patern Kanserler

Miks karsinomlar seröz ve endometrioid histolojiyi birlikte içeren kanserlerdir. Bir tümörün %50'sinden fazlası seröz komponentten oluşuyorsa bu tümör seröz papiller olarak sınıflandırılırken seröz komponentin %50'den az, %10 'dan fazla olduğu tümörler miks seröz kanserler olarak sınıflandırılırlar. Prognoz çalışmalarındaki vaka azlığı nedeniyle tartışmalıdır. Tedavide çok temkinli olmak gerekir ⁸¹.

2.4.4 Nadir Alt tipler

Müsinöz, squamoz hücreli, transizyonel hücreli ve küçük hücreli kanserler tüm endometrial kanserlerin %2'sinden daha azını oluştururlar.

2.5 Patogenez

2.5.1 Endometrioid Histoloji (tip 1 karsinom)

Endometrioid histoloji karşılanmamış östrojen, endometrial hiperplazi ile ilişkilidir ve genç yaşlarda ortaya çıkar. Bu karsinoma mutasyonel olaylar ve hormonal faktörlerin kombinasyonunun neden olduğu düşünülmektedir. Endometrial dokudaki gen ekspresyonu hormonal çevre ile farklılık gösterebilir ⁸². Sekretuar endometriumda sıklıkla düşük dereceli endometrial karsinom kadar gen ekspresyonu olur. Gen ekspresyonu profili bakımından bu tümörler sekretuar endometriumdan daha çok proliferatif epitele benzer. Bu kısmen progesteronların antitümörojenik etkilerini açıklayabilir ⁸³.

Endometrial hiperplazi ve endometrioid karsinomda belirlenen genel genetik anomaliler; mikrosatellit instabilitesi, K-ras ve PTEN mutasyonlarını ve birkaç uygunsuz DNA tamir defektini içerir ^{84,85}. P53 mutasyonları sık değildir, bunlar tip1 tümörlerin geç evrelerinde, tip 2 tümörlerin erken evrelerinde izlenir. Genetik alanındaki klinik uygulamalardaki yeni buluşlar ile endometrial kanserin koruma, teşhis ve tedavisinde genetik daha önemli hale gelmektedir ⁸⁶.

2.5.1.1 PTEN

PTEN'in mutasyon veya delesyonu neticesinde fonksiyon kaybı endometrioid endometrial adenokarsinom karsinogenezisinde erken bir olay gibi görünmektedir, bu sayede bu genin karsinom başlamasından muhtemelen koruyucu olduğu düşünülmektedir ^{87,88}. Normal, prekanseröz ve kanseröz endometrial doku örneklemelerinin bilgisayarlı morfometrik ölçümlerini kıyaslayan bir çalışmada PTEN mutasyon oranları sırasıyla %0, %55 ve %83 olarak bulunmuştur ⁸⁸. Ayrıca uzun süre karşılanmamış östrojene maruz kalmış normal endometriumda yaşla birlikte artan PTEN protein ekspresyonu kaybı izlenmiştir ⁸⁹. PTEN mutasyonlarının prognostik değeri de olabilir.

2.5.1.2 Mikrosatellit instabilite

Sporadik endometrioid endometrial kanserlerin yaklaşık %20'sinde mikrosatellit instabiliteyi düşündüren bulgular gösterilmiştir. Mikrosatellitler tekrarlayan DNA bazlarının kısa segmentleridir ve tüm genom boyunca yayılmışlardır. Mikrosatellit instabilitesi olduğunda normal doku ile kıyaslandığında replikasyon sırasında DNA tamir hataları meydana gelir. Mikrosatellit instabilitesi, tümör süpresör genlerin inaktivasyon mekanizmalarından birisi olmayıp bakıcı (caretaker gene) genler içerisinde bulunan ve mutasyonların oluşmasını engelleyerek genomun stabil kalmasını sağlayan MLH-1, MSH2 gibi DNA tamir genlerindeki mutasyonların bir neticesi olarak ortaya çıkar. DNA replikasyonu sırasında yanlış baz eşleşmesi, insersiyon ve delesyon gibi replikasyon hatalarına neden olan durumlar gözlenebilir. Bu da mikrosatellit instabilitesi gelişimi ile sonuçlanır. DNA tamir genleri adı verilen genler replikasyon hatalarının hücre tarafından saptanarak sentez işleminin yeniden başlamasını sağlarlar. MutS ve MutL olmak üzere iki ana gruba ayrılan DNA tamir genlerindeki mutasyonlar tamir mekanizmasının bozulması ile karakterizedir. Sonuçta kolorektal adenokarsinom, endometrium, over, mide, üreter ve renal pelvis kanserleri ortaya çıkabilir. Mikrosatellit instabilitesi prekanseröz lezyonlarda izlenebilirken nonendometrioid kanserlerde nadirdir.

2.5.2 Nonendometrioid Histoloji (tip 2 karsinom)

Tip 2 tümörlerde p53 proteininin anormal birikmesine neden olan p53 mutasyonları siktir ⁸⁴. Tip 2 kanserlerin diğer farklı özelliği nondiploid karyotipte olmaları ve HER-2/neu (c-erbB-2) overekspresyonuna sahip olmalarıdır ⁹⁰.

2.5.2.1 Seröz karsinom

Seröz karsinomların endometrial intraepitelyal karsinom (EIC) adı verilen, atrofi zemininde endometrial yüzey epitelinin (örneğin benign endometrial polip) malign transformasyona uğramış lezyonlardan geliştiğine inanılır ⁸⁴. Endometrial intraepitelyal karsinomun ekstrauterin seröz karsinomla ilişkisi mevcuttur ⁹¹.

2.5.2.2 Clear cell karsinom

Clear cell karsinom için ispatlanmış herhangi bir prekürsör lezyon veya epidemiyolojik risk faktörü yoktur. Prekürsör lezyon için önerilen varsayımlar vardır fakat bunun çalışmalarla teyit edilmesi gerekmektedir. Bu tümörlerin gen ekspresyonu profili açısından tipik paternleri mevcuttur. Bu tümörlerde östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu yoktur ve seröz tümörlerin aksine p53 mutasyonları da izlenmez.

2.5.3 Tedavi ve sonuçlarla ilişkili biyomarkerlar

2.5.3.1 EGFR ekspresyonu

EGFR ekspresyonu nonendometrioid histoloji ve tanı anındaki tümör metastazı ile koreledir. EGFR endometrioid histolojiye sahip hastalarda EGFR surveyin %89 dan %69'a,clear cell histolojiye sahip olanlarda ise %86'dan %27'ye düştüğünü öngörebilir ⁹².

2.5.3.2 HER-2/neu overekspresyonu

HER-2/neu overekspresyonu nonendometrioid histoloji, yüksek grade, ileri yaş, ve myometrial invazyon derinliği ile ilişkilidir fakat prognozun bağımsız bir göstergesi değildir ⁹³.

2.5.3.3 Östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu

Östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu tipik olarak birlikte olur ve histolojik tipe göre farklılık gösterirler. Endometrioid histolojide her iki proteinin ekspresyonu vakaların %92'sinde izlenir ve bu oran grade arttıkça azalır. Seröz histolojide östrojen reseptörü ekspresyonu vakaların %31'inde, progesteron reseptörü %12'sinde izlenmektedir. Clear cell histoloji çok nadiren bu iki proteini eksprese eder ^{94,95}.

2.6 Klinik özellikler

2.6.1 Klinik prezentasyon

Endometrial karsinom tipik olarak anormal uterin kanama ile kendini gösterir ve postmenopozal veya ileri yaş premenopozal kadınlardaki en sık bulgudur. Nadiren bazı kadınlar anormal uterin kanaması olmadan anormal servikal sitolojik bulgular ile prezente olurlar.

2.6.1.1 Anormal uterin kanama

Endometrial karsinom tanısı almış kadınların yaklaşık %75-90'ında anormal uterin kanama mevcuttur ^{96,97}. Kanama miktarı kanser riski ile korele değildir. Postmenopozal kadınlarda lekelenme tarzında dahi olsa her vaginal kanama, 35 yaş üstünde düzensiz, sık, yoğun veya uzamış kanama, 35 yaş altında düzensiz, sık, yoğun veya uzamış kanama şikayetlerinin persiste ettiği durumlarda mutlaka endometrial örnekleme yapılmalıdır. Özellikle postmenopozal dönem kanamalarında bu kadınların %3-20'sinde endometrial kanser, %5-15'inde endometrial hiperplazi olduğu unutulmamalıdır ^{96,98}. Postmenopozal dönemde anormal uterin kanama durumunda yapılan endometrial örneklemede en sık bulgu endometrial atrofidir. Endometrial neoplazi şüphesi için 35 yaşın eşik olarak kullanılır çünkü endometrial hiperplazi ve endometrial kanser 35 yaş altında düşük oranda izlenir ve yaş arttıkça bu oranın artar ve bu bulgular kanıtlanmıştır ^{14, 99}.

2.6.1.2 Servikal sitoloji bulguları

Bazı servikal sitoloji bulguları endometrial neoplazi ile ilişkilidir ve bu sitolojiye sahip kadınlar endometrial neoplazi yönünden değerlendirilmelidir.

- **Adenokarsinom:** Servikal sitolojide bazen görülebilen bu bulgu mutlak ileri değerlendirme gerektirir.
- **Atipik glandüler hücreler:** Endometrial biyopsi ile mutlaka değerlendirilmesi gereken başka bir servikal sitoloji bulgusudur.
- **Endometrial hücreler:** 40 yaşından daha yaşlı hastaların servikal sitolojisinde endometrial hücrelerin görülmesi rapor edilebilir. Asemptomatik kadınlarda normal endometrial hücrelerin görülmesi halinde çok nadiren bir patoloji saptanmaktadır bu yüzden ileri değerlendirme gerekmez ¹⁰⁰.

2.7 Tanı

2.7.1 Anamnez ve Fizik Muayene

Endometrial kanser risk faktörleri hastalarda dikkatlice sorgulanmalı ve bunlar not edilmelidir. Klinik prezentasyonu endometrial neoplaziyi düşündüren kadınlara uterusun büyüklüğü, mobilitesi ve aksını değerlendirmek için pelvik muayene yapılmalıdır. Bu bilgiler endometrial örnekleme sırasında da hekime yardımcı olacaktır. Endometrial hiperplazi veya erken evre endometrial karsinomda uterus büyümesi sık olmasa da muayene sırasında pelvik kitle saptanabilir. Büyümüş ve fiks uterus uterin leiomyom veya pelvik malignensi ile ilişkili olabilir ve ileri değerlendirme gerektirir. Ayrıca bu değerlendirmeler cerrahinin tipini de belirleyebilir. Metastazların sık rastlandığı bölgeler olan periferik lenf nodları ile meme özenle incelenmelidir. İlerlemiş olgularda karaciğer veya omentum metastazları palpe edilebilir ya da asit saptanabilir.

2.7.2 Laboratuvar

Reproduktif çağda endometrial hiperplazi veya karsinom düşünülen her kadında mutlaka gebelik ekarte edilmelidir. Ayrıca hematokrit ölçümü yapılmalı varolan anemiye yönelik girişimler düşünülmelidir. Hastanın koagülasyon parametreleri anormal uterin kanama nedenleri arasında gözden geçirilmelidir.

2.7.3 Pelvik Ultrasonografi

Endometrial hiperplazi veya endometrial karsinom düşünülen hastalarda anormal uterin kanamanın diğer nedenlerinin ekartasyonu için pelvik sonografi sıklıkla başvuru olan ilk görüntüleme yöntemidir. Postmenopozal kadınlarda endometrial neoplaziyi değerlendirmede transvajinal sonografik değerlendirme ile endometrial kalınlık ölçümü yapılmalı ve 4 mm'den daha ince ölçümlerde endometrial biyopsinin ertelenmesi düşünülmelidir. Bu yaklaşım postmenopozal hastalarda endometrial neoplazi değerlendirilmesinde altın standart yöntem olan endometrial örneklemeye alternatif olabilir. Fakat premenopozal hastalarda endometrial kalınlık ölçümü endometrial örneklemeye alternatif olamaz. Ultrasonografide endometrial düzensizlik olması, subendometrial hipoekoik katların kesintiye uğraması, endometrial kavitede sıvı gözlenmesi, endometrium kalınlığının artışı ve endometrium içinde çıkıntı yapan düzensiz polipoid bir kitle varlığı endometrium kanseri ile ilişkili olabilir ¹⁰¹.

2.7.4 Pelvik Doppler Sonografi

Renkli Doppler ultrasonografinin kanser tanısında yaklaşık %60-70'lik bir doğruluk oranına sahip olduğu bildirilmekte ve yakın gelecekte tarama yöntemi olarak da kullanılabileceği ileri sürülmektedir ¹⁰². Malignitelerde artan neovaskülarizasyon sonucunda oluşan damarlarda kas tabakasının bulunmaması ya da tunica media tabakasının oluşumundaki defektlere bağlı olarak damar direncinin azaldığı ortaya konulmuştur. Sonuçta, arteriyel diastolik kan akım hızı belirgin olarak artmakta ve Doppler indeks değerleri azalmaktadır ^{103,104}. Günümüzde, pulsatilite indeks (PI) ve rezistans indeks (RI) için malignite cut-off değerleri tespit edilememiş olmakla birlikte genel kanı $PI < 1.0$ ve $RI < 0.4$ sınırlarının kullanılması yönündedir ¹⁰⁴.

2.7.5 Salin İnfüzyon Sonografisi (Histerosonografi)

Transvajinal sonografi esnasında uterin kaviteye yavaş yavaş 5-10 ml steril salin solüsyonu verilerek, kavite içerisindeki fokal lezyonların görüntülenmesini sağlayan bir tekniktir. Literatürde histerosonografinin, uterin kavite içerisindeki fokal lezyonları belirlemede sensitivitesi %93-100, yanlış pozitiflik oranı ise %6-15 arasında bildirilmektedir ¹⁰⁵. Ancak histerosonografi ile fokal lezyonların benign-malign ayrımı yapılamaz ¹⁰⁶. Yapılan diğer bir çalışmada histerosonografi ile transvajinal ultrasonografi karşılaştırılmış, histerosonografinin anormal uterin kanamalı kadınlarda intrakaviter patolojilerin tespitinde üstün olduğu bulunmuştur ¹⁰⁷.

2.7.6 Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Ultrasonografiye göre daha iyi çözünürlük sağlamalarına rağmen yüksek maliyetleri nedeniyle rutin jinekolojik uygulamada kullanılmamaktadırlar. Endometrium kanserinde özellikle az diferansiye tümörlerin lokal ve uzak yayılımlarının belirlenmesinde, nüks eden hastalıkta ve lenf nodlarının değerlendirilmesinde BT ve MRI değerli yöntemlerdir ^{108,109}. MRI ile serviks, myometrium ve parametrium yayılımı çok daha doğru olarak saptanabilir. Özellikle evre 1 ve evre 2 ayrımını daha yüksek doğruluk oranıyla yapmak MRI ile olanaklıdır ¹¹⁰.

2.7.7 Biyopsi

Endometrial karsinom, endometrial biyopsi, küretaj materyali veya histerektomi materyalinin değerlendirilmesi sonucu konulan histolojik bir tanıdır.

Endometrial örnekleme için sıklıkla muayenehane şartlarında, genel anestezi gerektirmeyen, lokal anestezi ile veya anestezi olmadan uygulanabilen minimal invazif yöntem olan ofis biyopsi (Pipelle®, CooperSurgical Inc. USA) yöntemi kullanılır. Kimi cerrahlar bazı kadınlarda dilatasyon&küretajı (D&C) ilk yöntem olarak seçebilir. Bu kadınlar ofis biyopsiyi tolere edemeyenler, yoğun kanaması olanlar ve endometrial kanser açısından yüksek risk taşıyanlardır. Tüm biyopsi yöntemleri içinde altın standart olarak kabul edilen yöntem ise endoservikal kanal ve endometriumdan alınan örneklerin ayrı ayrı değerlendirilmesidir ¹¹¹. 11 prospektif çalışmanın metaanalizinde endometrial biyopsinin endometrium kanseri için pozitif prediktivite değeri %81 olarak bulunmuştur. Negatif biyopsi sonuçlarının %1'inden azında endometrial kanser tespit edilmiştir ¹¹². Başka bir çalışmada endometrial biyopsi ile yetersiz materyal elde edilen olguların, %20'sinde endometrium kanserini de içeren çeşitli patolojiler olduğu tespit edilmiştir ¹¹³. Bu nedenle semptomları devam eden ve endometrial biyopsi ile yetersiz materyal elde edilen tüm olgular mutlaka endoservikal kanal ve endometrial kavite birlikte değerlendirilmelidir.

2.7.8 Histeroskopi- Histeroskopik biyopsi

Negatif histolojiye rağmen tekrarlayan postmenopozal kanama varlığında, anormal kanama nedenini ortaya koyacak yeterli materyalin alınamadığı durumlarda veya yeterli değerlendirmeyi sağlayacak aspirasyon biyopsisini tolere edemeyen olgularda histeroskopi yapılmalıdır. Endometrial kanserin histeroskopik görüntüsü belirgindir ve endometrial hiperplazi teşhisine oranla daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir ¹¹⁴. Ancak, Lo ve ark. endometrium kanseri ve hiperplazi tanısı için biopsi yapılmaksızın varılan histeroskopik tanı sonuçlarının düşük sensitivite ve pozitif prediktivite değeri taşıdığını göstermiş; biopsinin, histeroskopinin doğruluk derecesini arttırdığını belirtmişlerdir ¹¹⁵. Histeroskopik olarak izlenen şüpheli alandan yapılan endometrial biopsi, erken tanıda %100 kesin sonuç verebilmektedir. Son zamanlarda histeroskopi ile endometrial kanserli hastalardaki malign tümör hücrelerinin distansiyon sıvısı ile tubalardan reflü yoluyla peritoneal kaviteye yayılabilecekleri fikri ortaya atılmıştır. Obermair ve ark. ve Zerbe ve ark.'ın yaptıkları çalışmalarda elde ettikleri bulgularla, histeroskopi sonrasında endometrial malign hücrelerin peritoneal yayılımının varlığını kuvvetle savunmuşlardır ^{116,117}. Ancak yapılan 2

büyük meta analizde, endometrium kanserli olgularda yapılan histeroskopiye bağlı peritoneal yayılıma ya da hastalığın prognozunda kötüleşmeye dair veri saptanmadığı bildirilmiştir ^{118,119}.

2.8. Yayılım

Endometrium kanserinde çeşitli yayılım yolları vardır:

- 1) Lokal yayılım: En sık görülen yayılım yoludur. Bu yolla tümör myometriuma, uterus serozasına, serviks, tubalar, vagina ve parametriuma yayılabilir. İyi diferansiye tümörler genellikle uterus kavitesine doğru büyürken, kötü diferansiye olanlar derin myometrial invazyon yapma eğilimindedir ve hatta serozal invazyon yoluyla uterus perforasyonuna neden olabilirler. Endometrium kanserlerinin yaklaşık %50'si endometriumda sınırlı olup, %26'sı erken myometrial, %12'si derin myometrial invazyon gösterir. Uterus dışına yayılım %12 olarak tespit edilmiştir ¹⁰⁹.
- 2) Peritoneal yayılım: Tubalardan periton içine düşen hücreler, kanserin yayılmasında etken olur ¹²⁰. Ancak tubal ligasyon geçirmiş hastalarda da peritoneal sitoloji pozitifliği bildirilmiştir.
- 3) Lenfatik Yayılım: Endometrium karsinomunda lenfatik yayılım, hematojen yayılımdan çok daha önemlidir. Lenfatik yayılım yoluyla pelvik, paraaortik ve nadiren inguinal olmak üzere üç grup lenf nodu tutulabilir ¹²⁰.

Uterus fundusundaki tümörler, endometriumun lenfatik kanalları ligamentum infundibulopelvikum içinden geçerek subovarian pleksuslara gittiği için, hem eksternal iliak lenf nodlarına hem de doğrudan paraaortik lenf nodlarına yayılabilirler. Uterusun orta ve alt kısmının lenfatikleri ise, ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına yayılırlar. Tümör hücreleri buradan paraaortik lenf nodlarına gider. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki pelvik nodların tutulumu olmadan paraaortik tutulum olma ihtimali azdır. Paraaortik lenf nodlarından pelvik ganglionlara retrograd lenfojen yayılım da olanaklıdır; ancak çok nadirdir. Nadiren ligamentum rotundum yoluyla inguinal lenf nodlar tutulabilir. Endometrial lenfatiklerin parametriuma uzanması hakkındaki bilgiler kısıtlıdır ve parametrial tutulumun, serviks karsinomunun aksine çok az görüldüğü bildirilmektedir ¹²¹.

- 4) Hematojen yayılım: Hematojen yayılım en çok akciğerlere (%8.4) metastazla

sonuçlanır; ancak nadiren karaciğer, beyin, kemik ve diğer alanlara da yayılım olabilir.

2.9 Tedavi öncesi değerlendirme

Tedavi öncesinde mutlaka tam pelvik ve genel fizik muayene yapılmalı, uterusun büyüklüğü ve mobilitesine dikkat edilmeli ve ekstrauterin kitle veya asit mutlaka kontrol edilmelidir. Hastalara mutlaka lenf nodu muayenesi yapılmalıdır⁹⁶. Planlanan tedavi, hastanın ek hastalıkları ve şüpheli metastaz alanlarına uygun görüntüleme çalışmaları tedavi öncesi tamamlanmalıdır. Tüm hastalarda servikal kanser taraması yapılmalıdır.

2.9.1 Herediter kanser sendromlarının değerlendirilmesi

Lynch sendromunda endometrial kanser, kolon ve over kanseri riski oldukça artmıştır. Lynch sendromu tanısı konulmuş kadınlarda intraoperatif senkron tümörler saptanabilir bu yüzden bunların preoperatif dönemde iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.9.2 Tümör markerları

Endometrial karsinomun ekstrauterin yayılımını öngörmeye CA125 ölçümü klinik olarak kullanışlı bir testtir. 141 kadını içeren retrospektif bir çalışmada CA125 değerleri 40 unite/mL'den daha yüksek değerlerin lenf nodu metastazını saptamada %78 sensitivite ve %81 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir¹²². Optimal eşik değeri belirlenemese de bu sonuç başka çalışmalarda doğrulanmıştır^{123,124}. Premenopozal kadınlardaki CA125 eşik değeri daha büyüktür. Ayrıca CA125 değerinin ilk tedavi öncesi değerlendirilmesi izlem için önemlidir.

2.9.3 Görüntüleme çalışmaları

Endometrial karsinom tanılı hastaya cerrahi evreleme yapılacaksa myometrial invazyonu değerlendirmek için pelvik veya abdominal görüntüleme yapılması gerekli değildir. Klinik olarak evrelenmiş hastalarda ise kontrastlı

manyetik rezonans görüntüleme myometrial invazyon veya servikal tutulumu göstermede en iyi radyografik modalitedir ¹²⁵. Çalışmaların büyük kısmında manyetik rezonans görüntülemenin sensitivitesi %80-90 civarında bulunmuştur. Manyetik rezonans görüntüleme lenf nodu metastazlarını tespit etmek için bilgisayarlı tomografi veya pozitron emisyon tomografisine kıyasla en iyi görüntüleme yöntemidir ^{126,127}. Fakat bu amaçla preoperatif görüntüleme gereksizdir. Endometrial karsinom tanılı her hasta operasyon sırasında lenf nodu palpasyonu yapılmalıdır. İlk değerlendirmenin bir parçası olarak göğüs radyografisi istenmelidir.

2.10 Evreleme

Endometrial karsinom 2010 yılı FIGO/TNM ortak sınıflandırmasına göre cerrahi olarak evrelendirilir (Tablo 3).

1988'den önce uterin korpus tümörleri; uterusun ultrasonografik incelenmesi, fraksiyone küretaj ve pelvik muayeneye dayanan tümör volüm ve yayılımının klinik olarak değerlendirilmesiyle evrelendirilmekteydi ¹²⁸. 2010 klasifikasyon sistemi daha önceki evreleme sistemine göre prognozu öngörmeye daha iyi gibi görünmektedir ^{129,130}.

Endometrial karsinomun standart evreleme cerrahisinde total ekstrasfyal histerektomi+bilateral salpingo-ooferektomi ile pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılır ¹³¹. Diğer tüm jinekolojik malignitelerde olduğu gibi tam evreleme şüpheli metastaz alanlarından biyopsiyi içermelidir. Metastaz varlığında sitoredüksiyon yapılır ve seröz veya clear cell histolojik tanılı hastalara omentektomi eklenir. Titizlikle pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılır fakat en azından büyümüş veya şüpheli görünen lenf nodları çıkartılmalıdır. Hastalığın yayılımını anlamak için cerrahi uterin spesmen ameliyat sırasında açılmalıdır.

Endometrial karsinom nedeniyle total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi yapılan 403 kadını içeren bir çalışmada yarıdan fazla olan myometrial invazyonu gross gözlemsel değerlendirmenin sensitivitesi %73, spesifitesi %93 olarak belirlenmiştir ¹³². Derin invazyon alanlarından frozen çalışması ek bilgiler sağlayabilir fakat frozen ile final patolojiyi karşılaştıran çalışmalarda özellikle düşük evre ve düşük grade hastalıkta sürekli yüksek uyum rapor edilmemiştir ^{133,134}. Ayrıca uzman jinekolojik patologlar ile genel patologlar arasında da bu konuda farklılıklar vardır ¹³⁵.

Tablo 3. Uterin Karsinom Evrelemesi (TNM/FIGO 2010)

Primer Tümör (T) (Cerrahi-Patolojik bulgular)		
TNM Kategorisi	FIGO Evresi	Tanım
Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor
T0		Primer tümörle ilgili kanıt yok
Tis		Karsinoma in situ (preinvazif karsinom)
T1	I	Tümör korpus uteriye sınırlı
T1a	IA	Tümör endometriuma sınırlı veya myometriumun ½ sinden azını tutmuş
T1b	IB	Tümör myometriumun ½ veya daha fazlasını tutmuş
T2	II	Tümör serviks stromal bağ dokusunu tutmuş fakat uterusu aşmamış *
T3a	IIIA	Tümör seroza ve/veya adneksleri tutmuş (direkt yayılım veya metastaz)
T3b	IIIB	Vaginal (direkt yayılım veya metastaz) veya parametrial tutulum
T4	IVA	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasını tutmuş (büllöz ödem tümörü T4 olarak sınıflandırmak için yeterli değildir)
Rejyonel Lenf Nodları (N)		
NX		Rejyonel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0		Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı
N2	IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı (Pelvik lenf nodu metastazı olsun veya olmasın)
Uzak Metastaz (M)		
M0		Uzak metastaz yok
M1	IVB	Paraaortik lenf nodu, vagina, pelvik seroza veya adneks metastazı hariç uzak metastaz (inguinal lenf nodu metastazı, akciğer veya karaciğer)
* Endoservikal glandüler tutulum evre 1 olarak değerlendirilir.		
<i>AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.</i>		

Lenf nodlarının değerlendirilmesi özellikle erken evre hastalarda tartışmalıdır. Nodal yayılım tümörün evresi ve grade'i ile ilişkilidir. İyi diferansiye, yüzeysel invazif tümörlerde risk %3-5 arası iken zayıf diferansiye ve derin invazif tümörlerde bu oran %20'lere çıkmaktadır (Tablo 4) ^{136,137}.

Tablo 4. Klinik evre 1 endometrial karsinomda pelvik ve paraaortik lenf nodu metastaz insidansı

Histolojik Grade	n	Myometrial invazyon derinliği			
		Yok	İç 1/3	Orta 1/3	Dış 1/3
		Tutulan pelvik lenf nodu oranı			
1	180	0	3	0	11
2	288	3	5	9	19
3	153	0	9	4	34
		Tutulan paraaortik lenf nodu oranı			
1	180	0	1	5	6
2	288	3	4	0	14
3	153	0	4	0	24
Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al, Cancer 1987; 60(8 Suppl):2035. 'ten alınmıştır					

Ameliyat sırasında hastalık her ne kadar evre 1 gibi görünüyor olsa da aşağıdaki özelliklerden herhangi bir tanesi mevcut ise ameliyata lenf nodu diseksiyonu eklenmelidir;

- Histolojinin seröz, clear cell veya yüksek grade olması
- Myometrial invazyonun ½ 'den fazla olması
- 2 cm'den daha geniş çaplı tümör veya tümörün endometrial kaviteyi dolduruyor olması

2.11. Prognostik Faktörler

2.11.1 Yaş

Endometrium kanserinin genç hastalarda prognozu genellikle iyidir, ileri yaşlardaki kadınlarda nüks riskinin artmış olması, grade 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık olması nedeniyle kötü prognoz göstermektedir. Yaş, bağımsız bir prognostik değişken olarak görülmektedir. Bazı çalışmalarda 50 yaş altında endometrium kanseri tanısı konan hastalarda hastalığa bağlı ölüm gözlenmemiştir ¹³⁸. Diğer çalışmalarda 70 yaş üzerindeki hastalarda %60.9'luk 5 yıllık sağ kalım saptanırken 50 yaş altındakilerde bu oran %92.1 olarak saptanmıştır ¹³⁹. Hasta yaşının artışı nüks ile de bağımsız ilişkili olarak bulunmuştur ¹⁴⁰.

2.11.2 Histolojik Tip

Endometrium kanserlerinin en sık görülen histolojik tipi olan endometrioid tip adenokarsinomda 5 yıllık sürvi oranı %80-90'dır. Diğer histolojik tipler endometrium kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturur ve artmış nüks ve uzak yayılım riski taşır . Daha agresif bu tiplerden birine sahip olan hastalarda genel olarak sağ kalım oranı sadece %33'tür. Cerrahi evreleme sırasında kötü histolojik tipli hastaların %62'sinde ekstrauterin yayılım izlenir ¹⁴¹.

2.11.3. Histolojik Grade

Nonendometrioid tümörler tanım olarak yüksek grade'li kabul edildiklerinden ayrıca grade'leme yapılmazken, endometrioid karsinomların grade'lenmesi prognoz açısından önemlidir ve kuvvetle ilişkilidir ¹⁴². Lurain ve ark.'nın yaptığı çalışmada grade 1 tümörde %7.7, grade 2 tümörde %10.5 ve grade 3 tümörde ise %36.1 oranında nüks geliştiği belirtilmiş; 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranları da grade 1, 2 ve 3 tümörlü hastalarda sırasıyla %92, %86 ve %64 olarak saptanmıştır ¹⁴⁰. Derin myometrial invazyon, servikal yayılım ve lenf nodu metastazı da grade ile ilişkilidir ¹³⁶.

2.11.4 Myometrial İnvazyon

Daha önceki FIGO evrelemelerinde yüzeysel, orta, derin olarak sınıflanmasına karşın 1988 FIGO evrelemesinin kullanımından itibaren %50 iç, %50 dış myometrial invazyon olarak değerlendirilmektedir. Myometriumun dış yarısına invazyon ile lenfatik sisteme geçiş arttığı için, invazyon derinliğindeki artış ekstrauterin yayılım ve nüks olasılığını arttırmaktadır ^{142,143}. Myometrial invazyonun sağ kalım üzerindeki etkisinin en hassas belirteci tümör-myometrium sınırının serozaya olan uzaklığıdır.

Başka bir çalışmada tümörün serozaya olan uzaklığının, invazyonun derinliğinden daha önemli olduğunu belirlenmiş ve serozaya 5 mm'den daha az uzaklıktaki tümörlerde, 5 mm'den daha uzak tümörlere göre nüks ve ölüm riskinin çok daha fazla olduğu rapor edilmiştir ¹⁴⁴.

2.11.5.Servikal Tutulum

FIGO cerrahi evreleme sisteminin asıl amacı; her hasta için bireysel rasyonel tedavi planının kurulmasıdır. Endometrial karsinomun servikse yayılımı ilk defa 1941 yılında Heyman tarafından tanımlanmıştır ve endometrium kanseri olan hastaların yaklaşık %10-15'inde görülmektedir. Endometrial kanserin servikal tutulumu pelvik lenf nodu metastaz riskini arttırdığından ¹⁴⁵, bu grupta yer alan hastalara özelleşmiş bir merkezde, bir jinekolog onkolog tarafından genişletilmiş bir cerrahi prosedürün uygulanması gerekmektedir ¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Uterus istmusu ve/veya servikal tutulum, ekstrauterin hastalık, lenf nodu metastazı ve nüks riskinin artışı ile birliktedir. Jinekolojik Onkoloji Grubu' nun çalışması, ekstrauterin hastalık belirtileri olmadan serviks veya istmus tutulumunun %16 nüks oranı ile birlikte olduğunu bildirmiştir ¹⁴². Servikal tutulumu olan hastalar aynı zamanda yüksek grade'li, daha büyük ve derin invazyonlu tümöre sahip olma eğilimindedir ve şüphesiz bu nüks riski artışına katkıda bulunmaktadır.

Endometrium kanseri hastalarında, uterin hastalığın yayılımını belirlemek için çeşitli preoperatif tanısal tetkikler kullanılmıştır. Servikal sitoloji ^{145,147}, BT görüntüleme ¹⁴⁸, transvajinal ultrasonografi ^{147,148}, ve MR görüntüleme ^{125,148} gibi preoperatif prosedürlerin servikal tutulumu belirlemedeki değeri çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.

Servikal sitoloji, BT görüntüleme ve transvajinal ultrasonografinin servikal tutulumu belirlemede uygun olmadığı gösterilmiştir. MR görüntüleme ise servikal invazyonun belirlenmesinde tek uygun modalite olduğu gösterilmiştir (Q değeri 0.92; %95 CI:0.87-0.95) ¹²⁵. Bununla birlikte, yüksek maliyeti ve zaman alıcı bir yöntem olması nedeniyle rutin prosedür olarak önerilmemektedir. Birçok merkezde servikal tutulumun preoperatif belirlenmesi ve uygun cerrahi ile postopeartif radyoterapiden kaçınmak amacıyla endoservikal küretaj uygulanmaktadır. Bununla birlikte endoservikal küretaj ile serviks tutulumunun histolojik tanısını koymak zordur.

2.11.6. Serozal İnvazyon, Adneksial Tutulum ve Peritoneal Sitoloji

Birçok jinekolojik onkoloğun görüşü bir endometrium kanserini evre 3a tümör olarak sınıflandırmada kullanılan kriterlerin yapay olduğu şeklindedir. Evre

3a tümörlerin kötü prognostik önemi evrensel olarak kabul edilmemiştir ¹⁴⁹.

Serozal invazyon, evre 1 hastalıktaki derin myometrial invazyonun aşırı biçimde olduğunu göstermektedir. Over karsinomlarında overin yüzeysel tutulumu evre 1 olarak sınıflandırılırken; endometrium kanseri evreleme sisteminde uterusun serozal tutulumu evre 3a olarak sınıflandırılmaktadır.

Endometrium kanserinin adnekslere metastaz yapabildiği ve sıklıkla da yaptığı iyi bilinmektedir. Klinik evre 1 hastalarda, cerrahi evrelemede %10 overlere metastaz saptanmıştır. Ancak sadece adneks tutulumu yüksek risk faktörü olarak zayıf bir belirteçtir. Adneksiyel yayılımı olan hastaların çoğunda, bunları yüksek nüks riski olan gruba sokan diğer kötü prognostik faktörlerin bulunması, adneksiyel yayılımın bağımsız bir prognostik faktör olmadığını düşündürmektedir.

Endometrium kanserinde, malign periton sitolojisinin önemi konusunda çelişkili bilgiler mevcuttur ¹⁵⁰. 1981 yılındaki ilk çalışmalarda evre 1 olguların %16'sında pozitif peritoneal sitoloji ve bu hastalarda %38 nüks oranı bildirilmiştir ¹⁵¹. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda pozitif peritoneal sitolojinin endometrial kanser nüksü için bağımsız prognostik faktör olmadığı görüşü desteklenmiş; derin myometrial invazyon, servikal tutulum, adneksial yayılım, lenf nodu metastazı ve yüksek grade'li tümör ile birliktelik gösterdiği bulunmuştur ¹⁵².

Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun 1991'deki çalışmasında değerlendirmeye alınan 697 hastanın 86'sında (%12.3) pozitif peritoneal sitoloji saptanmış ve bunların %29'unda nüks geliştiği; ancak bunların sadece %32'sinin intraperitoneal nüks olduğu kaydedilmiştir ¹⁵³. Aynı çalışmada negatif peritoneal sitolojili 611 hastadaki nüks oranı %10.5 olarak belirtilmiştir. Kadar ve ark. pozitif peritoneal sitolojinin, endometrium kanseri adnekslere, periton yüzeyine veya lenf nodlarına yayılmış ise sağ kalımı olumsuz etkilediğini aksi halde uterusu sınırlıysa etkilemediğini bildirmiştir ¹⁵⁴. Uterusa sınırlı tümörü olan, periton sitolojisi pozitif hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %90'dır ¹⁵⁵.

2.11.7. Lenfovasküler Saha İnvazyonu

Lenfovasküler saha invazyonu (LVSI), nüks ve ölüm açısından endometrium kanserinin tüm çeşitleri için bağımsız bir prognostik faktördür ¹⁵³. Erken evre endometrium kanserinde LVSI'nun genel sıklığı %15'tir; ancak bu tümör grade'i ve myometrial invazyon derinliğinin artışı ile artmaktadır. Hanson ve ark. LVSI'nu, grade 1 tümörlerde %2, grade 3 tümörlerde %42; yüzeysel myometrial invazyonlu tümörlerde %5, derin invazyonlu tümörlerde ise %70 sıklıkla saptamışlardır ¹⁵³. Abeler ve ark ise 5 yıllık sağ kalım oranını LVSI tespit edilen endometrium kanserli olgularda %64.5, LVSI gözlenmeyen hastalarda %83 olarak tespit etmişlerdir.

2.11.8. Lenf Nodu Metastazı

Lenf nodu metastazı, erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür ¹⁵⁶. Servikal tutulumu olan hastalarda pelvik lenf nodu tutulumu riski artmıştır. Lenf nodu metastazı olan hastalarda nüks görülme riski, lenf nodu metastazı olmayan hastalardan hemen hemen 6 kat fazladır.

Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun yaptığı çalışmada, negatif nod varlığında %8, pozitif pelvik lenf nodu ile birlikte %45, pozitif aortik lenf nodu ile birlikte %64 nüks oranı bildirilmiştir. 5 yıllık sağ kalım lenf nodu pozitif hastada %54 iken negatif hastalarda %90'dır ^{140,142}. Paraaortik lenf nodu metastazının, prognozun belirlenmesinde en önemli faktör olduğu bildirilmiştir ¹⁴².

2.11.9. FIGO Evresi

Hastalığın sağ kalımını etkileyen en önemli değişkendir. FIGO 2006'da yayınladığı yıllık raporunda 1999-2001 arasında tedavi edilen 8110 endometrium kanserli hastalarda 5 yıllık sağ kalımı tüm evrelerde %80 olarak bildirmiştir. Evre artışı ile sağ kalım oranı azalmaktadır ¹⁵⁴ (Tablo 5).

Tablo 5: FIGO cerrahi evresi ve genel sağkalım

FIGO stage	Genel sağkalım (%)		
	2 yıl *	5 yıl *	5 yıl ^x
IA	97	91	90
IB	97	91	78
IC	94	85	-
II	-	-	74
IIA	93	82	-
IIB	85	74	-
IIIA	80	66	56
IIIB	62	50	36
IIIC	75	57	-
IIIC1	-	-	57
IIIC2	-	-	49
IVA	47	26	22
IVB	37	20	21

* Data from: FIGO for patients treated in 1999 through 2001, using the original 1988 FIGO surgical staging classification (from Int J Gynaecol Obstet 2006; 95:S105).
^x Data from: SEER database for patients treated in 1988 through 2006, staged according to the 2010 FIGO staging system (from Obstet Gynecol 2010; 116:1141).

Tablo 6: Uterin karsinom: FIGO 2009 cerrahi evreleme ve 5 yıllık sağkalım

FIGO	IA	IB	II	IIIA	IIIB	IIIC1	IIIC2	IVA	IVB
5 yıllık sağkalım	90	78	74	56	36	57	49	22	21

Data from: SEER database for patients treated in 1988 through 2006, staged according to the FIGO 2010 staging system (from Obstet and Gynecol 2010 ;116: 1141)

2.11.10. İntraperitoneal Tümör

Gros intraperitoneal yayılım lenf nodu metastazı ile yüksek düzeyde ilişki gösterir. Yapılan bir çalışmada, gros peritoneal yayılımı olmayan olguların sadece %7'sinde lenf nodu pozitif iken, intraperitoneal tümörü olanların %51'inde lenf nodu pozitifliği bulunmuştur ¹¹⁹. Lurain ve arkadaşları, ekstrauterin hastalıklı hastaların %50'sinde nüks geliştiğini, buna karşılık ekstrauterin hastalığı olmayan hastalarda bu oranın %11 olduğunu ve nüks riskinin, ekstrauterin hastalığı

olanlarda yaklaşık 5 kat fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada, 5 yıllık sağ kalım oranı ekstrauterin hastalığı olmayan grupta %88, ekstrauterin hastalıklı grupta %50 olarak bildirilmiştir ¹⁴⁰.

2.11.11. Tümör Büyüklüğü

Tümör hacmi, lenf nodu metastazı ve sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak belirlenmektedir ¹⁵⁵. Schink ve ark., 142 klinik evre 1 endometrium kanseri hastada yaptıkları çalışmada tümörün <2cm olduğu hastaların %4'ünde, tümörün >2cm olduğu hastaların %15'inde ve tümörün tüm uterin kaviteyi doldurduğu hastaların %35'inde lenf nodu metastazı saptamışlardır. Bu çalışmadaki en dikkat çekici bulgu evre 1b grade 2 hastalarda saptanmıştır. Evre 1b grade 2 olarak saptanan 30 hasta içerisinde tümör büyüklüğü <2 cm olan 13 hastanın hiçbirinde lenf nodu metastazı saptanmamış iken kalan 17 hastanın 3'ünde (%18) lenf nodu metastazı tespit edilmiştir ¹⁵⁵. Lurain ve ark. ise evre 1 hastalarda yaptıkları çalışmalarında, <2 cm tümörlerde %7, >2 cm tümörlerde ise %17,3 oranında rekürrens bildirmişlerdir ¹⁴⁰.

2.11.12 Hormon Reseptör Yapısı

Birçok çalışmada, endometrioid karsinom diferansiyasyonunun işareti olarak östrojen ve progesteron reseptör (ER ve PR) düzeyleri, grade'den bağımsız prognostik belirleyiciler olarak gösterilmiştir ^{156,157}. Sağ kalım süreleri, bir ya da her iki reseptörü pozitif olan hastalarda, negatif olan hastalara göre daha uzundur. Reseptörlerin mutlak değeri arttıkça prognoz daha iyi olmaktadır. PR düzeyi, ER düzeyine göre sağ kalımı belirlemede daha etkindir ¹⁵⁸. Metastazı olan hastalarda dahi reseptör pozitifliğinin, prognozu iyileştirdiği bildirilmiştir ¹⁵⁷.

2.11.13. Mikrosatellit İnstabilite

Mikrosatellitler, genom boyunca geniş olarak dağılmış tekrarlayan DNA dizileridir. Tekrarlayan yapılarından dolayı mikrosatellitler, insersiyon ve delesyon mutasyonlarıyla sonuçlanan özellikle replikasyon hatalarına yatkınlardır. Sporadik endometrial kanserlerin %17-23'ü “microsatellite unstable”dır. Mikrosatellit instabilite saptanan endometrioid tip endometrium kanserlerinin 5

yıllık yaşam süreleri yaklaşık %20 daha iyidir. Ayrıca mikrosatellit instabilite saptanan endometrium kanserlerinde PTEN mutasyonlarının görülmesi daha olası iken genellikle non-endometrioid tümörlerde bulunan bir moleküler anormallik olan p53 aşırı ekspresyonu daha nadir izlenir.

2.11.14. Fosfataz ve Tensin Homolog (PTEN)

Bir tümör supresor gen olup endometriumda hormonal olarak regüle edilmektedir. PTEN 10. kromozom üzerinde lokalizedir ve fosfatidilinositol fosfataz yoluyla hücre gelişim evresini antagonize ederek apoptozisi ve G1 hücre siklus arrestini indükler. Proliferatif endometriumda %1 oranında PTEN mutasyonu saptanırken endometrium kanserinde bu oran %83'tür ¹⁵⁹. Lacey ve ark., hiperplaziden karsinom gelişimini göstermesi açısından PTEN mutasyonunun önemi olmadığını belirtir iken Athanassiadou ve ark. gelişen endometrium kanserinin, kötü prognozunu belirlemede PTEN mutasyonunun değerini ortaya koymuşlardır ^{160,161}.

2.11.15. DNA Ploidi

Endometrioid adenokarsinomların %67'sinde DNA içeriği diploiddir. Buna karşın non-endometrioid karsinomların %55'i anöploid DNA paterni göstermektedir. Diploid tümörler, genellikle sadece yüzeysel invazyonu olan, düşük evreli ve grade'li karsinomlardır ve anöploid karsinomlardan daha uzun sağ kalım oranı vardır ¹⁶². Evre 1 tümörlerde, hastalıksız sağ kalım süresi, anöploid karsinomlar için %64, diploid karsinomlar için %94 olacak kadar farklıdır ¹⁶³.

2.11.16. Proliferatif Aktivite Belirteçleri

PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) ve MIB-1 antikoru ile belirlenen Ki-67 antijenleri mitoz sayısı, S faz fraksiyonu ve proliferatif hücrelerin oranının belirlenmesinde kullanılan en yaygın yöntemlerdir. PCNA ve Ki-67 ekspresyonu, artan histolojik grade, myometrial invazyonun derinliği ve rekürrens riskiyle koreledir ¹⁶⁴.

2.11.17. Onkogenler ve Tümör Supresor Genler

C-erb-b2 (HER2/neu) amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu endometrial karsinomların %10 ile %15'inde meydana gelmektedir ve ileri evre, yüksek grade gibi diğer kötü prognostik faktörlerle birlikte ¹⁶⁵. p53'ün mutasyonu veya aşırı ekspresyonu %20 olguda bildirilmiştir. İleri yaş ve progesteron reseptör yokluğu gibi diğer güçlü kötü prognostik faktörlerle korele olup düşük yaşam süresi ile birlikte ¹⁶⁶. Çok değişkenli analizde p53 durumunun yaşam süresi üzerinde bağımsız bir etkisi olduğu gösterilmiştir ¹⁶⁷. K-ras mutasyonları, endometrioid tip endometrium karsinomlarının yaklaşık %20'sinde meydana gelir. Bir çalışmada K-ras mutasyonu varlığı, kötü prognoza işaret eden bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur ¹⁶⁸.

2.11.18. Apoptozis Proteinleri

Bcl-2, programlı hücre ölümü de denen apoptozisi engelleyen bir proto-onkogendir. Bcl-2'nin yokluğu kötü prognoz, artmış invazyon derinliği, yüksek FIGO evresi, agresif hücre tipleri ve aynı zamanda yüksek lenf nodu metastaz olasılığı ile birlikte ¹⁶⁹.

2.11.19. Diğerleri

CD 44, telomeraz aktivitesi, glutatyon peroksidaz aktivitesi, plasental protein 14 (PP14), makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF), beta-katenin gibi belirteçler üzerinde çalışmalar mevcuttur .

2.12 Tedavi

“Standart evreleme cerrahisi” endometrium kanseri tedavisinin temelidir. Bunun için öncelikle total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi tercih edilir.

Evreleme cerrahisinde kullanımı kabul edilmiş bir diğer yöntem laparoskopik asiste vajinal histerektomi (LAVH)'dir. Laparoskopi ya da laparotomi ile çıkarılan lenf nodu sayıları arasında istatistiki fark yoktur.

Laparoskopi, hastanede kalma süresini azaltmakla birlikte komplikasyon sıklığında artışa neden olmaktadır.

Hastalığın sadece mesane ve rektumla sınırlı olduğu az sayıda hastada pelvik egzenterasyon yapılabilir.

2.12.1. Cerrahi

2.12.1.1. Abdominal Histerektomi

Endometrium karsinomundaki primer cerrahi işlem total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomidir. Adneksler mikroskopik metastaz yeri olabilmeleri ve eş zamanlı ya da daha sonra oluşabilecek over kanseri riskinin endometrium karsinomlu hastalarda artmış olması nedeniyle çıkarılmalıdır. Servikse yakın vajene ait segment çıkarılması gerekli değildir.

Laparotomi insizyonu, batın içi eksplorasyonuna ve gerekliyse retroperitoneal lenf nodu diseksiyonuna izin verecek şekilde yapılmalıdır. Orta hatta vertikal alt abdomen insizyonu en sık kullanılan insizyon olmakla birlikte, alt batın transvers insizyonu kas kesilen insizyon (örneğin Maylard) ya da kas ayrılan insizyon (örneğin Cherney) da genellikle yeterli olabilmektedir. Batının açılmasının ardından, subdiafragmatik bölge, parakolik alan ve pelvisten her bölge için 50 ml serum fizyolojik kullanılarak yıkantı sıvısı alınmalı ve sitoloji için laboratuara gönderilmelidir. Daha sonra batın ve pelvis eksplorasyonu yapılırken özellikle diafragma, karaciğer, omentum ile pelvik ve paraaortik lenf nodlarına bakılmalıdır. Uterus serozal yüzeyi tümör varlığı açısından değerlendirilmelidir. Şüpheli gözüken her lezyondan biopsi yapılmalıdır. Operasyon odasında uterus açılmalı, tümör boyutu, myometrial invazyon derinliği ve servikal yayılım değerlendirilmelidir. Bu ilgi, cerrahi bulgular ve preoperatif histolojinin yanında pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu endikasyonuna etki edecektir. Uterus patoloji laboratuvarına gönderilir ve burada steroid hormon reseptörü ve akım sitometrisi için doku alınabilir.

Lenf nodu örnekleme endike olan hastalarda, alt paraaortik lenf nodu diseksiyonu kommon iliak arter ve alt aortadaki peritoneal insizyonun genişletilmesi ile gerçekleştirilir. Her iki tarafta kommon iliak damarlar çevresindeki lenf nodları ve vena kava etrafındaki yağ dokusu alınır. Pelvik lenf nodu örnekleme eksternal iliak arter, ven ve obturator fossada obturator sinir

çevresindeki lenf nodlarının alınması ile gerçekleştirilir. Omental biopsi ya da parsiyel omentektomi yapılmalıdır.

2.12.1.2 Vajinal Histerektomi

Vajinal histerektomi abdomen ve lenf nodlarının metastaz açısından izlenememesi nedeniyle genellikle tavsiye edilmez. Fakat bu cerrahi yaklaşım abdominal cerrahi için yüksek riskli hastalar (örneğin obez, ek medikal hastalıklar) için uygun olabilir. Bu hastalarda yapılan retrospektif çalışmalarda vajinal histerektominin perioperatif komplikasyonlarının oldukça düşük olduğu ve 5-10 yıllık hastalıksız sağkalım oranlarının %80 ve üzeri olduğu rapor edilmiştir¹⁷⁰. Fakat bu kadınlarda evreleme kesin olmadığı için bu bilgileri diğer kadınlarla kıyaslamak doğru olmayacaktır. Vajinal histerektomi yapılan kadınlara bilateral salpingo-ooferektomi de yapmak gerekir. Rekürrens açısından orta veya daha yüksek risk grubundaki hastalara (grade 3 veya myometrial invazyon $>1/2$) adjuvan radyoterapi önerilebilir.

2.12.1.3 Laparaskopi

Endometrial karsinomun evreleme ve tedavisi için laparaskopi kullanımı perioperatif morbiditeyi düşürmekte ve erken evre endometrial karsinomlu kadınlarda laparotomi ile kıyaslanabilir tedavi etkinliği sunmaktadır¹⁷¹. Laparaskopi asiste vajinal veya total laparoskopik histerektomiye laparotomi ile kıyaslayan dört randomize çalışmanın meta analiz sonuçlarına göre; laparoskopik ameliyatların bariz olarak daha uzun sürdüğü (3.3 saate karşılık 2.2 saat) fakat kan kaybı (267 mL daha az), hastanede kalış süresi (3 güne karşılık 4 gün), normal aktiviteye daha hızlı dönüş (28 güne karşılık 48 gün) gibi perioperatif komplikasyonların daha nadir gözleendiği rapor edilmiş¹⁷². Rezeke edilen toplam pelvik ve paraaortik lenf nodu sayısı her iki teknik ile aynı idi. Her iki grup arasında hastalıksız ve genel sağkalım arasında bariz fark yoktu.

Jinekolojik Onkoloji Grubu tarafından yürütülen başka bir randomize çalışmada uterin malignensi nedeniyle 2600 hastaya laparaskopi veya laparotomi yapıldı. Tüm hastalara histerektomi ve pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunu da içeren cerrahi evreleme yapıldı. Sonuç olarak laparoskopik cerrahinin uygun ve güvenli olduğu, komplikasyon oranlarının cerrahi yaklaşımdan bağımsız olarak iki grupta benzer olduğu bildirildi. Hastanede kalış

süresi bariz olarak daha kısa ve operasyon zamanı laparoskopi grubunda daha uzun idi ¹⁷³. Tek bir cerrahın vaka serisinde laparoskopik endometrial karsinom evreleme prosedürünün açığa geçme oranı 235 hastalık seride genel olarak %3 ve beden kitle endeksinin 40 ve üzeri olduğu hastalarda %7 olarak rapor edilmiştir ¹⁷⁴. Laparoskopik endometrial karsinom evrelemesinin önemli bir kısıtlayıcı basamağı inferior mesenterik arter üzerindeki paraaortik lenf nodu diseksiyonunun teknik zorluğudur. Prospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre paraaortik lenf nodu metastazı olan hastaların %77'sinin metastazı IMA üzerindedir ¹⁷⁵. Bu yüzden birçok uzman paraortik lenf nodu diseksiyonunu renal ven seviyesine dek uzatır. Bu seviyeye laparoskopik olarak ulaşmak ileri beceri ve özel teknik gerektirir. Kanseri hücrelerinin laparoskopik evreleme sırasında peritoneal kavite, vaginal cuff ve port girişlerine ekilme riskini en aza indirmek için bazı cerrahlar ilk iş olarak bilateral tubal koagülasyon yapmakta ve uterin manipulator kullanımından kaçınmaktadırlar ¹⁷⁶. Benzer sebeplerle uterin morselatör kullanımından da genel olarak kaçınılmakta uterusun vajinal yoldan çıkarılamadığı durumlarda abdominal histerektomi tercih edilmektedir.

2.12.1.4 Robot asiste veya single port laparoskopi

Robot asiste laparoskopik endometrial karsinom evrelemesinin geleneksel laparoskopi ve laparotomi ile kıyaslandığı toplam 589 hastayı içeren 8 çalışmanın sistematik gözden geçirilmesi rapor edilmiştir ¹⁷⁷. Bu raporda robotik cerrahinin esasen laparotomi ile kıyaslandığı görülmektedir. Robotik cerrahide laparotomi ve geleneksel laparoskopiye göre kan kaybı bariz olarak azdır. Neredeyse tüm komplikasyonlar robotik cerrahi grubunda daha nadir gözlenmiştir. Robotik cerrahinin en önemli dezavantajı operasyon süresinin laparotomi ile kıyaslandığında yaklaşık 90 dakika daha uzun olmasıdır.

2.12.1.5. Radikal Histerektomi

Klinik evre I olgularda radikal histerektomi yapılarak parametriumlar ve üst vajenin çıkarılmasıyla beraber bilateral pelvik lenfadenektomi sadece ektrafasial histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomiye göre sağkalımı arttırmamaktadır ^{178,179}.

Evre II endometrium kanserinin optimal tedavisi birden fazla teröpatik yaklaşıma gereksinim gösterebilir. Bu konuda görüş birliği olmamakla beraber;

servikal stromal invazyonu olan hastalarda radikal histerektomi ve pelvik,paraaortik lenf nodu örnekleme DFS ve total sağ kalım üzerine pozitif etkileri olduğundan, uygun tedavi gibi gözükmetedir.

Tablo 7: Radikal histerektomi ve basit histerektomi + RT'nin DFS ve total sağkalım açısından karşılaştırılması

Operasyon	DFS	Total sağkalım
Radikal Histerektomi	%85	%90
Basit Histerektomi+ RT	%81	%83
*Multivaryans analiz: sadece yüksek grade anlamlı kötü prognostik gösterge		
* Ayhan ve ark Gynecol Oncol 2004		

2.12.2.Radyoterapi

Primer cerrahiye takiben radyoterapi erken evre endometrium kanserlerinde en fazla kabul görmüş tedavi şekli olmuştur. Bununla beraber hastaların yaklaşık %5-15'inde cerrahiye engelleyen ciddi medikal hastalık mevcuttur ¹⁸⁰. Bu hastaların genellikle yaşlı ve obez olması, hipertansiyon, kalp hastalığı, diyabet, pulmoner, renal ve nörolojik hastalıklar gibi akut veya kronik medikal hastalıklara sahip olma riskini arttırmaktadır.

Birçok çalışmada ışın sağaltımının operasyon yapılamayan temel kanserli hastalarda etkin bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır ¹⁸¹⁻¹⁸⁶. Bir çalışmada %85'inde sadece intrakaviter olmak üzere tek başına ışın sağaltımı ile tedavi edilen 120 klinik evre I ve II endometrium kanserli olgu bildirmişlerdir. Bu grupta araya giren başka hastalıklara bağlı ölüm oranının yüksek olması nedeniyle 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları %55 ve %28 iken hastalığa özgü sağ kalım oranları %87 ve %85'tir. Hastalığa özgü sağ kalım oranlarında evre I ve evre II'deki hastalar arasında fark saptanmamıştır. Hastaların %14'ünde uterus içi nüks, % 3'ünde ise uterus dışı pelvik nüks saptanmıştır.

Çalışmacılar aynı zamanda evre III ve IV hastalığı olan 15 hastayı da genelde intrakaviter ve eksternal ışın sağaltımını kombine ederek tedavi etmişler ve 5 yıllık hastalığa özgü sağ kalım oranını %49 bulmuşlardır. Beş hastada (%3) ışın sağaltımının ciddi geç komplikasyonları ortaya çıkmıştır ¹⁸⁶.

Endometrium kanserinin primer tedavisinde yeterli lokal kontrolü sağlamak için intrakaviter ışınlamanın gerekli olduğu konusunda görüş birliği olmasına karşılık, eksternal ışın sağaltımının yeri tam açıklığa kavuşmamıştır. Servikal tutulumu bilinen ya da şüpheli uterus dışı pelvik yayılımı olan hastalar şüphesiz eksternal ışın sağaltımından fayda görecektir. Teorik olarak eksternal ışınlama mikroskopik nodal hastalığı temizleyecek ve intrakaviter tedavi ile yetersiz doz almış olabilecek derin myometrial ve subserozal uterin hastalık durumunda muhtemelen radyasyon dozunu artıracaktır. Tümör grade'i ve nüks arasında korelasyon olduğu birçok çalışmacı tarafından bildirilmiştir. Bir araştırmacı tıbbi açıdan operasyon mümkün olmayan evre I hastalığı olan ve sadece ışın sağaltımı uygulanan olgularda 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranlarını grade I tümör için %94, grade II için %92, grade III için ise %78 olarak bulmuştur ¹⁸⁵. Bu nedenle grade III tümörü olan ve bilinen derin myometrial invazyon ve lenf nodu metastazı bulgusu olan hastalarda eksternal ışın tedavisinden fayda görebileceklerdir.

Endometrium kanserli hastalarda ışınlamanın tek tedavi olarak kullanılma kararı, cerrahinin faydalarının ve rölatif risklerinin dikkatli analizi yapılarak verilmelidir. Tek başına ışınlama mükemmel sağkalım ve lokal kontrol sağlıyor, hesaplanan operatif riskin sadece ışın sağaltımında beklenen %10-15'lik uterin nüks riskini geçmesi durumunda kati tedavi olarak değerlendirilmelidir.

2.12.3. Postoperatif Adjuvan Tedavi

Evre 1 veya evre 2 endometrial kanserin cerrahi sonrası adjuvan tedavi önerileri hastalığın tahmini rekürrens riskine dayanır. Hastalar genelde sınıflanarak üç tedavi grubuna ayrılmaktadır.

1. Postoperatif tedavi olmadan yüksek kür oranı ve düşük nüks oranı gösterenler (düşük risk).
2. Düşük cerrahi küre karşılık ek tedaviden bazen fayda görenler (orta risk).
3. Postoperatif tedavi olmadan yüksek nüks ve düşük sağ kalım oranları gösteren hastalar (yüksek risk).

Bu hastalarda yapılacak postoperatif tedavi seçenekleri arasında takip, vajen kubbe ışınlanması, eksternal pelvik ışınlama, genişletilmiş alan (pelvik ve paraaortik) ışınlama, tüm batın ışınlanması, periton içi 32 P, progestinler ya da sistemik kemoterapi yer almaktadır.

Genel Bakış

Düşük ve düşük-orta risk grubu

Endometrioid endometrial kanser tanılı ve tümörün uterusu sınırlı olduğu, grade 1 veya 2 olan, myometrial invazyonun olmadığı veya çok az olduğu ve diğer risk faktörlerinin olmadığı hastalar rekürrens açısından düşük riskli kabul edilirler. Genellikle lokal nüks oranları %5 veya daha düşüktür ^{142,187-190}. Düşük risk grubundaki hastaların radyoterapiden fayda gördüklerini destekleyen hiç kanıt yoktur ¹⁴². Pelvik nodal tutulum riski düşük olan hastalara pelvik radyoterapi uygulanmasından kaçınılmalıdır. Düşük-orta risk grubundaki kadınlar rekürrens açısından düşük risklidirler. Fakat radyasyonun bu grupta daha az efektif olduğunu destekleyen bir kanıt yoktur ^{190,191}.

Endometrial kanser açısından düşük veya düşük-orta risk grubunda primer cerrahiyi takiben kullanılan sistemik kemoterapinin rekürrensi veya ölümü azalttığına dair bir kanıt yoktur ¹⁹². Kemoterapi ile adjuvan sistemik tedavi veya progestasyonel ajanlar önerilmemektedir.

Düşük risk grubunda olup rekürrens için risk faktörü taşımayan hastalarda histerektomi ile pelvik ve paraaortik lenf nodlarının değerlendirilmesi yeterli olacaktır. Kapsamlı cerrahi evreleme nodal durumun kesin değerlendirilmesini sağlar. Adjuvan tedavi endikasyonu yoktur.

Orta-yüksek risk grubu

Lokal rekürrensin azaltılması amacı ile bu hastalar postoperatif adjuvan radyoterapiden fayda görürler. Amerikan Brakiterapi Cemiyeti (ABS) 'nin onayladığı National Comprehensive Cancer Network (NCCN) yönergelerinde en çok bu gruptaki hastalara adjuvan radyoterapiyi (eksternal, vajinal brakiterapi veya her ikisini) önermektedir ^{193,194}. Düşük risk grubundaki hastalara kıyasla lenf nodu metastazı riskinin yüksek olması nedeniyle hastalara ektrafasyal total

abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi yapılmalı ve operasyona pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu eklenmelidir.

Yüksek risk grubu

Yüksek riskli hastaların tamamına adjuvan tedavi önerilmektedir. Birçok klinikte cerrahi evreleme tamamlansa dahi yüksek riskli fakat organa sınırlı hastalığı olanlara adjuvan radyoterapi verilmektedir. Kemoterapi çoğunlukla ekstrauterin hastalığı olanlara önerilmektedir. Yüksek risk grubundaki hastalarda ekstrauterin yayılım ve rekürrens riski daha fazla olacağı için bu hastalar adjuvan radyoterapiden daha fazla fayda göreceklidir. Yüksek risk grubunda olup uterusu sınırlı hastalık durumunda radyoterapi için optimal yolun ne olduğu tartışmalıdır. Birçok merkezde tam cerrahi evreleme yapılsa dahi bu hastalara tüm pelvik radyoterapi verilmektedir. Kimi merkezlerde vajinal brakiterapi tercih edilmektedir. Bu tip tedaviler mükemmel pelvik kontrol ve sağkalım oranları ile ilişkilidir ¹⁹⁵.

Orta risk ve uterusu sınırlı yüksek risk grubu

Adjuvan Radyoterapinin Faydaları

Erken evre endometrial karsinomda adjuvan pelvik radyoterapinin rolünü değerlendiren beş büyük prospektif faz 3 çalışma yürütülmüştür ^{190,191,196,197}. Bu çalışmaların birçoğu orta risk grubundaki hastaları içermektedir. Bazı çalışmalarda cerrahi lenf nodu evrelemesi eksiktir ancak tüm bunlara rağmen sonuçlar oldukça uygundur. Tüm bu çalışmaların sonucunda adjuvan pelvik radyoterapinin lokal rekürrensi bariz olarak azalttığı fakat sağkalımı uzatmadığı rapor edilmiştir (Tablo 8).

Çalışma	n	Evre	Cerrahi	Gruplar	Ortalama takip	Genel sağkalım	Vaginal ve/veya pelvik relaps oranı
Aalders J, et al; 1980	540	Klinik evre 1	TAH-BSO	VBT vs VBT and pelvic RT	3-10 yıl	89 vs 91 percent at 5 yr, p = NS	6.9 vs 1.9 percent at 5 yr, p < .01
Keys H, et al; 2004 (GOG)	392	IB, IC, gizli II	TAH-BSO ve lenfadenektomi	No additional therapy vs 50.4 Gy to pelvis	69 ay	86 vs 92 percent at 4 yr, p = .557	12 vs 3 percent CIR at 2 yr, p = .007
Blake P, et al; 2009 (ASTEC)	906	IA, IB, IC, IIA	TAH-BSO ± lenfadenektomi	Brachytherapy (50 percent) vs brachytherapy + 40-46 Gy to pelvis	58 ay	84 vs 84 percent at 5 yr	6.1 vs 3.2 percent, p = .02
Nout R, et al; 2009	427	Yüksek-orta risk	Ulaşılamadı	Pelvic RT vs VBT	34 ay	90.4 vs 90.8 percent, p = .55	Vaginal: 0.9 vs 2.0 percent at 3 yr, p = .97 Pelvic: 0.7 vs 3.6 percent, p = .03
Nout R, et al; 2011 (PORTEC)	714	IB, grade 2/3; IC grade 1-2	TAH-BSO	No additional therapy vs 46 Gy to pelvis	13.3 yıl	60 vs 52 percent at 15 yr, p = 0.14	5.8 vs 15.5 percent at 15 yr, p < 0.001
ASTEC: A Study in the Treatment of Endometrial Cancer; CIR: cumulative incidence of recurrence; GOG: Gynecologic Oncology Group; NS: not significant; PORTEC: postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma; RT: radiation therapy; TAH-BSO: total abdominal hysterectomy-bilateral salpingo oophorectomy; VBT: vaginal brachytherapy. * Criteria: (1) age ≥60 and stage IC, grade 1/2, (2) age ≥60 and stage IB, grade 3, or (3) any age and stage IIA, grade 1/2, or grade 3 with <50 percent myometrial invasion. Diavollitis V, Boyle J, Singh DK, Small W Jr. The role of adjuvant radiation in endometrial cancer. <i>Oncology (Williston Park)</i> 2009; 23:342. ten alınmıştır							

Tablo 8. Orta riskli endometrial karsinom çalışmalarının karşılaştırılması

Adjuvan radyoterapinin rutin kullanımında tedaviye bağı toksisite sözkonusudur. Pelvik radyoterapi alan kadınların yaklaşık %60'ında erken gastrointestinal sistem yan etkileri izlenir ¹⁹⁸. GOG 99 çalışmasında radyasyon alan kadınların yaklaşık %8'inde ciddi gastrointestinal yan etkiler olduğu bildirilmiştir ¹⁷⁹. PORTEC çalışmasının 5 yıllık takiplerinde geç toksisite oranı %3 olarak rapor edilmiştir ¹⁹¹. Fakat uzun dönem (ortalama 13 yıl) takip sonuçlarında eksternal radyoterapi almış hastalarda üriner inkontinans, diare, fekal inkontinans gibi günlük aktiviteyi kısıtlayan sebepler yüksek oranda bildirilmiştir. Bu hastalarda yaşam kalitesi skorları düşüktür.

GOG ve PORTEC çalışmalarında radyoterapinin lokal rükürrensi azalttığı fakat genel sağkalıma etkisinin olmadığı gösterilmiştir. PORTEC çalışmasında hastalar yüksek risk açısından şu kriterlerle sınıflandırılmıştır;

- grade 3 histoloji
- myometrial invazyonun ½ den fazla olması
- 60 yaş üstü olma

Bu üç kriterden 2 sini taşıyanlar yüksek-orta risk grubuna diğer tüm hastalar orta risk grubuna dahil edilmiştir. Orjinal PORTEC çalışmasında adjuvan eksternal radyoterapi kullanımının lokorejyonel rekürrensi %14'ten %4'e düşürdüğü rapor edilmiştir. 60 yaş altındaki hastalarda bu risk oldukça düşüktür (%4) bu yüzden yazarlar 60 yaş altında olup orta risk grubunda bulunan hastaların postoperatif radyoterapi ihtiyacının olmadığını bildirmişlerdir ¹⁹¹. SEER ve Ulusal Kanser veritabanı kullanılarak yapılan, adjuvan tedavi verilen ve verilmeyen endometrial kanserli kadınlarda yapılan retrospektif çalışmalarda erken evre endometrial kanserde adjuvan radyoterapinin faydaları belirtilmiştir ^{188,199-202}.

Evreleme cerrahisi sonrası endometrioid histolojide adjuvan tedavi için M.D. Anderson Cancer Center'in önerisi, evre ve grade'e göre belirlenen risk esas alınarak, erken evrede radyoterapi, ileri evrede kemoradyoterapi şeklindedir ²⁰³ (Tablo 9). Aynı merkez, peritoneal sitoloji pozitifliği olan evre IIIA tümörlerde ve non-endometrioid histolojide ise adjuvan tedavi şeklinin tartışmalı olduğunu belirtmektedir.

Tablo 9: M.D. Anderson Cancer Center’ın Adjuvan Tedavi Algoritması
(FIGO 1988 evreleme sistemine göre)

Risk Kategorisi		Cerrahi Evre	Adjuvan Tedavi
Düşük Risk		Evre 1a Grade 1,2	İzlem
		Evre 1b Grade 1	
Orta Risk	Düşük Orta Risk	Evre 1a Grade 3	İzlem veya vajinal cuff ışınlaması
		Evre 1b Grade 2	
	Yüksek Orta Risk	Evre 1b Grade 3	Vajinal cuff ışınlaması ± pelvik ışınlama
		Evre 1c Grade 1,2	
		Evre 2a Grade 1,2,3	
Yüksek Risk		Evre 1c Grade 3	Vajinal cuff ışınlaması ve pelvik ışınlama
		Evre 2b Grade 1,2,3	
		Evre 3 Grade 1,2,3	Kemoterapi veya radyoterapi veya kemoradyoterapi
		Evre 4 Grade 1,2,3	Kemoterapi ± palyatif radyoterapi

2.12.3.1. Gözlem

Myometrial invazyonu olmayan ve grade I ve II tümörü olan hastalar (Evre Ia G1,G2) mükemmel prognoza sahiptir ve postoperatif tedaviye gerek duymazlar. Jinekolojik Onkoloji Grubunun çalışmasında 72’sine histerektomi sonrası ek tedavi uygulanmayan 91 hastada 5 yıllık sağ kalım oranı %100 olduğunu bildirmiştir ¹⁴². Diğer araştırmacılar da benzer hastalarda eşit derecede iyi sonuçlar bildirmişlerdir.

2.12.3.2. Vajinal Brakiterapi (Vajen Kubbe Işınlaması)

Postoperatif radyoterapinin endike olduğu hastalarda özellikle vajinadaki rekürrensleri azaltmak için eksternal radyoterapiye nazaran daha az toksik profile sahip olan vajinal brakiterapi tek başına kullanılabilir ²⁰⁴⁻²⁰⁷. Vajinal brakiterapinin pelvik eksternal radyoterapi ile kıyaslandığı 427 yüksek risk grubundan hastayı içeren randomize PORTEC-2 çalışmasında total lokorejyonel (vajinal ve pelvik), vajinal veya pelvik rekürrens oranlarında fark bulunamamıştır

Ayrıca bu çalışmada uzak metastaz, 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından da fark bulunmadığı rapor edilmiştir ancak vajinal brakiterapi ile tedavide bariz olarak tedaviye bağlı diare ve diğer barsak semptomları daha az görülmektedir. Geçmişte çok sık kullanılmasına rağmen pelvik radyoterapinin vajinal brakiterapi ile kombine edilmesi toksisite riskini artırdığı ve pelvik kontrolü iyileştirmediği için artık önerilmemektedir. Ancak servikal stromal invazyonu olan hastalara bu iki tedavi birlikte uygulanabilir.

Birçok çalışma göstermiştir ki uterusu sınırlı görünen tümörlerde vajinal ışınlama, vajende nüks sıklığını %15'lerden %1-2'ye indirmektedir. Bu bulgu önemlidir çünkü vajen kubbesi nüksleri kötü prognoz taşımaktadır. Preoperatif ya da postoperatif vajinal radyum kullanımı ile vajinal nüks sıklığının %14'ten %1.7'ye indiğini 5 yıllık sağ kalım oranlarının %75'ten %90'a çıktığını bildirmişlerdir ²⁰⁸. Klinik evre I endometrium karsinomlu hastalarda sadece cerrahi ile preoperatif yada postoperatif radyum tedavisinin karşılaştırıldığı ve 10 yıllık takibi içeren randomize çalışmanın sonucunda, vajende nüks sıklığı tek başına histerektomi sonrası %7,5, preoperatif vajinal radyum ve histerektomi sonrası %4,5, histerektomi ve postoperatif vajinal radyum ile % 0 olarak bulunmuştur ²⁰⁹. Daha sonraki bir çalışmada, myometrial invazyonu %50'den az grade I ya da II cerrahi evre I 92 endometrial karsinom olgusunu total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi sonrası vajinal sezyum veya radyum ile tedavi etmişlerdir, hiç nüks saptanmazken 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %99 bulunmuştur ²¹⁰. Sadece konservatif tedaviye cevap veren proktit şeklinde bir komplikasyon meydana gelmiştir.

Jinekolojik Onkoloji Grubunun cerrahi ve patolojik risk faktörleri ve sonuçları çalışmasında vajinal ışınlama grubunda oluşan 3 nüksün hiç biri vajende veya pelviste değilken, pelvik ışın tedavisi grubunda nükslerin %7.4'ü vajende, ek ışın tedavisi uygulanmayan grupta ise nükslerin %18.2'si vajende oluşmuştur. Araştırmacılar postoperatif vajen kubbe ışınlamasının lokal nüksü azalttığı ve izole vajen kubbe nüksü riski olan hastalarda tüm pelvis ışınlamasından daha iyi tedavi oranlarına sahip olduğu sonucuna ulaşmışlardır ¹⁴².

Postoperatif vajen ışınlaması en sık üst vajene 6000-7000 cGy yüzey dozu verecek şekilde kolpostatların kullanımıyla yapılmaktadır. Son zamanlarda bazı merkezlerde yüksek dozlarda “after loading out patient” teknikler kullanılmaktadır ²¹¹.

Morbidite düşük olmakla birlikte düzenli vajinal dilatasyon yapılmazsa postmenopozal hastalarda vajinal stenoz ve dispareni sorun olabilmektedir. Vajen ışınlamasından en çok fayda görme olasılığı olan hastalar yüzeysel (<1/2) myometrial invazyonlu grade 1 ve 2, cerrahi evre I olgular ya da myometrial invazyonu olmayan grade 3 olgular ile bahsedilen kriterlere uyan bazı evresi IIa olan hastalardır.

2.12.3.3.Eksternal Pelvis Işınlaması

Eksternal pelvik radyasyon bazı yüksek risk gruplarında histerektomi sonrası pelvik rekürrens riskini azaltır. Postoperatif adjuvan tüm pelvik ışınlamadan en çok fayda gören hasta grubu servikal tutulum olanlar, pelvik lenf nodu metastazı veya uterus dışı hastalığı (adneks, parametrium) olanlar ve nodal tutulum için risk faktörü içermeyen evre I (herhangi bir derecede myometrial invazyonu olan grade 3 tümörler, yüzeysel invazyonlu büyük (>2 cm) tümörler ve lenfovasküler saha tutulumu olan herhangi bir grade tümörler) hastalardır.

Bir çalışmada, grade III tümörü ya da derin myometrial invazyon ve histolojik olarak paraaortik lenf nodu negatifliği olan 41 endometrium karsinomlu hastada postoperatif pelvik ışınlama (5000-5040 cGy) tedavisi uygulamışlardır. Hastaların 4 tanesinde (%9.7) nüks meydana gelmiş ancak bunların sadece bir tanesi (%2.4) tedavi sahasında olmuştur ve 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %88 olarak hesaplanmıştır ²¹⁰. Jinekolojik Onkoloji Grubu çalışmasında pelviste nüks oranı sadece cerrahi uygulanan grupta (%31.8) postoperatif eksternal ışın sağaltımı uygulanan gruptan(%16.8) yüksek bulunmuştur ¹⁴².

1980’de klinik evre I endometrium kanserinde postoperatif pelvik ışınlamanın olası faydasını araştıran tek randomize çalışma gerçekleştirilmiştir ²¹². Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomiye takiben 540 hastanın hepsinde vajen kubbesine radyum uygulanmış daha sonra randomize olarak bir grup başka tedavi görmezken bir gruba 4000 cGy tüm batin ışınlaması uygulanmıştır.

Pelvik ışınlamanın eklenmesi genel olarak 5 yıllık sağ kalım oranlarını etkilememiştir. Pelvik ışınlama uygulanan hastalarda pelvik hastalık açısından başarısızlık oranı düşüken uzak metastaz sıklığı artmıştır. Grade 3 tümörü ve yarıdan fazla myometrial invazyonu olan hastalarda postoperatif pelvik ışınlama uygulandığında kansere bağlı ölüm oranının azaldığı dikkati

çekmektedir.(%18.2'ye karşı %27.5). Bu araştırma tam cerrahi evreleme yapılmamış olduğu (lenf nodu örnekleme yok) ve eksternal ışınlamada göreceli olarak düşük doz (4000 cGy) kullanıldığı için eleştirilmektedir.

Son zamanlarda Jinekolojik Onkoloji Grubunun orta riskli endometrium kanserli hastalarda (evre I-II okult) tek başına cerrahi ve cerrahi+radyoterapi tedavisini karşılaştıran prospektif randomize çalışmayı tamamlamışlardır. Çalışmadaki hastaların %80'i düşük riskli hastalardı (%90.6 evre I, %81.6 grade 1-2, %82 <%50 myometrial invazyon). Sadece cerrahi uygulanan grupta pelvik başarısızlık %13 (171 hastanın 22'si), postoperatif pelvik radyoterapi alan grupta ise %0.6 (179 hastanın 1'i) bulunmuştur. Hastaliksız sağ kalım postoperatif radyoterapi alanlarda sadece cerrahi ile tedavi olanlara göre daha iyidir (%93.7 vs %84.7) ²¹³.

Evre I endometrium kanserinde cerrahi ve cerrahi sonrası pelvik radyoterapiyi karşılaştıran bir başka randomize çalışma Hollanda PORTEC çalışma grubu tarafından 714 hastada gerçekleştirilmiştir. Evre IC grade 1-2 ve evre IB, grade 2-3 hastalar çalışma için seçildi; evre IB grade 3 hastalar çalışma grubunun sadece %10'unu oluşturmaktaydı ve lenf nodu biopsisi ve peritoneal sitoloji yapılmadı. Cerrahi grupta lokal rekürrens %13.7, postoperatif radyoterapi alan grupta ise %4.2 olarak bulunmuştur. İki grup arasında 5 yıllık sağ kalım açısından fark bulunmadı (%85 ve %81) ²¹⁴.

Postoperatif tüm pelvis eksternal ışınlaması sıklıkla aşağıda vajenin üst yarısını yukarıda 14. vertebra korpusunun alt sınırını ve kemik pelvis sınırlarının 1 cm lateralini kapsayacak şekilde günlük 180 cGy'lik dozlara bölünmüş olarak 5-6 hafta içerisinde 4500-5040 cGy'lik dozun verilmesiyle olmaktadır. Vajen kubbesi yüzeyine çeşitli tekniklerle sıklıkla 6000-7000 cGy ışın dozu verilmektedir.

En sık bildirilen yan etkiler mide-barsak sitemiyle ilgilidir, sıklıkla abdominal kramplar ve ishal görülmekle birlikte cerrahi tedavi gerektirebilen intestinal obstrüksiyon, kanama, proktit ve fistül gibi daha ciddi komplikasyonlar da görülebilmektedir. Üriner sistem de hematüri, sistit ya da fistül şeklinde etkilenebilmektedir. Genel olarak komplikasyon oranı %25 ile 40 arasında değişmektedir, ancak cerrahi girişim gerektiren ciddi komplikasyon oranı çok daha düşüktür (yaklaşık %1.5-3).

Yüksek nüks riski olan hastalar pelvis ışınlamasından fayda görmektedirler. Pelviste başarısızlık oranı düşmekte en azından grade 3 tümör ve derin myometrial invazyonlu hastalarda sağ kalım oranlarında iyileşme

gözükmektedir. Pelvis dışı hastalık olmadan adneksiyal yayılım, parametrial tutulum ve pelvik lenf nodu metastazını içeren uterus dışı pelvik hastalık ve servikal tutulumlu hastaların da postoperatif pelvik ışınlamadan fayda görmesi beklenir.

2.12.3.4. Genişletilmiş Alan Işınlaması

Histolojik olarak kanıtlanmış paraaortik lenf nodu metastazı olan ve başka pelvis dışına yayılım bulgusu olmayan hastalar genişletilmiş saha ışınlamasıyla tedavi edilmelidir. Tüm pelvis, kommon iliak lenf nodları ve paraaortik lenf nodları ışınlama alanına dahil edilmektedir. Paraaortik ışın dozu 4500-5000 cGy ile sınırlıdır. Genişletilmiş alan ışın tedavisi paraaortik lenf nodu pozitif olan endometrial kanserli hastalarda sağ kalımı iyileştirir gözükmektedir^{142, 215, 216}.

Postoperatif genişletilmiş alan ışınlamasını kullanarak cerrahi olarak doğrulanmış sadece paraaortik lenf nodu tutulumu olan ve pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %47 ve %43 olarak bildirilmiştir. 48 hastada sadece bir olguda ciddi enterik morbidite görülmüştür (komplikasyon oranı %2)²¹⁵. Jinekolojik Onkoloji Grubu çalışmasında, paraaortik lenf nodu pozitif olan 48 hastanın 37'si postoperatif paraaortik radyasyon almıştır ve bunların %36'sı 5 yıla tümörsüz ulaşmıştır¹⁴².

Sadece megestrol asetat ve megestrol asetat+genişletilmiş saha ışınlaması ile tedavi edilen hastaların karşılaştırılmasında genişletilmiş saha ışınlaması alan grupta sağ kalım belirgin olarak iyi bulunmuştur: sırasıyla %53'e karşı %12.5²¹⁶. Pozitif paraaortik nodlu 18 hastayı içeren başka bir çalışmada, 5 yıllık sağ kalım mikroskopik nodal hastalık için %67, gros nodal hastalık için %17 bulunmuştur²¹⁶.

2.12.3.5. Tüm Batın Işınlaması

Tüm batın ışın tedavisi sıklıkla evre III ve IV endometrium kanserli hastalara saklanmaktadır. Üst batında nüks eğilimi olan papiller seröz karsinom ve "Mixed müllerian tümör" lü hastalar için de uygulanabilmektedir²¹⁷. Tüm batın önerilen doz 3000 cGy'dir ve günlük 150 cGy'e bölünmüş 20 doz olarak verilir, 1500-2000 cGy'de böbrekler korunur, ek 1500 cGy paraaortik lenf nodlarına ve

2000 cGy pelvise verilir. Bulantı, kusma ve ishali içeren gastrointestinal yan etkiler bazen tedaviye ara vermeyi gerektirir ancak tedaviye bu yüzden son verme çok nadirdir. Hematolojik toksisite oluşması tüm batin ışınlaması sırasında beklenmelidir ancak genellikle hafiftir. Sıklıkla kronik ishal ve ince barsak tıkanması şeklindeki geç komplikasyonların sıklığı genellikle düşüktür (%5-10).

Bir seride, cerrahi evre III endometrial kanserli 27 hastayı tüm batin ışınlaması ile tedavi etmişler, adneksiyel yayılım, pozitif peritoneal sitolojisi ya da her ikisi birden bulunan hastalarda nüks olmadan 5 yıllık sağ kalım oranı %90 bulunmuştur, ancak adneks dışına makroskopik yayılımı olan tüm hastalarda nüks gelişmiştir ²¹⁸. Başkaları tarafından da benzer sonuçlar bildirilmiştir ²¹⁹. Bazıları derin myometrial invazyon, yüksek grade ve papiller seröz histoloji gibi yüksek risk faktörü olan evre I ve II endometrium kanseri hastalarında üst batin nükslerinin sık olması nedeniyle adjuvan tüm batin ışın tedavisi uygulamışlardır. Beş yıllık nüksüz sağ kalım oranını %85 olarak bildirmişlerdir ²²⁰. Non-nodal ekstrauterin yayılım ve seröz papiller histoloji gibi artmış intraabdominal metastatik hastalık riski taşıyan hastalarda tüm abdomen ışınlaması ile belirgin toksisite olmadan 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %70 bulunmuştur ²¹⁷. Benzer olarak, diğerleri tüm batin ışınlaması ile tedavi edilen evre III-IV endometrium kanserli hastalarda 3 yıllık hastalıksız sağ kalımı %79 olarak tespit etmişlerdir. Başka raporlar da erken evre uterin papiller seröz karsinom vakalarında postoperatif tüm batin ışınlamasının rekürrens oranını azalttığı bildirilmektedir ²²¹. Ne yazık ki bu çeşit tedavi gören hastalarda nükslerin çoğunluğu üst batında ortaya çıkmaya devam etmiştir. Özet olarak, tüm batin ışınlamasını, adneksiyel ya da omentum gibi üst batında tutulumu olan ve tamamen çıkarılabilen hastalarda ve papiller seröz tümör gibi yüksek intraabdominal nüks riski olan hastalarda kullanılması anlamlıdır, ancak makroskopik rezidüel intraperitoneal hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.

2.12.3.6. İntraperitoneal 32P

Pozitif periton sitolojisinin periton içi 32P tedavisiyle iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir ¹⁵¹. Pozitif batin yıkantısı olan 23 hastada 32P ile tedavi sonucunda daha önce tedavi edilmiş hastalar kontrol grubu olarak alındığında daha düşük nüks oranları saptamışlardır, ancak grupların risk faktörleri açısından farklı olması tedavinin başarılı olduğu çıkarımını yapma konusunda soru işareti yaratmıştır. Daha sonra eksternal pelvik ışınlama ile 32P kombine edildiğinde

hastaların %20'sinde cerrahi girişim gerektiren ciddi barsak komplikasyonları geliştiği ve iki hastanın cerrahi komplikasyon nedeniyle kaybedildiğini bildirmişlerdir ²²². Günümüzde pozitif periton sitolojili endometrium kanser hastalarında postoperatif 32P tedavisinin rolü etkinliğin azlığı ve sıklıkla lokal pelvik nüksü önlemek için bu hastalarda gerekli olan eksternal pelvik ışınlama ile kombine edildiğinde komplikasyonların ortaya çıkması nedeniyle sınırlıdır.

2.12.3.7. Progestinler

Pozitif periton sitolojisi dışında uterus dışı yayılımı olmayan 25 hasta postoperatif bir yıl adjuvan progestin ile tedavi edilmiş, 22 hastaya “second look” laparaskopi yapılmış ve sadece bir hastada periton içinde malign hücre varlığının devam ettiği saptanmıştır ²²³. Hiçbir hastada nüks olmamıştır. Böylece progestinlerin pozitif periton sitolojisinin tedavisinde rolü olabileceği ortaya çıkmıştır.

Ancak primer cerrahi sonrası adjuvan progesteron tedavisi artık etkili bulunmamakta ve hastalığın hiçbir evresinde önerilmemektedir ^{192, 224}.

2.12.3.8. Kemoterapi

Adjuvan sitotoksik kemoterapi ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Jinekolojik Onkoloji Grubu kötü prognostik faktörleri olan 181 hastayı postoperatif pelvik ve paraaortik ışınlama ile tedavi ettikten sonra randomize olarak bir gruba başka bir tedavi vermezken diğer gruba doxorubicin(Adriamicin) kemoterapisi vermiştir. Bu iki grup arasında 5 yıllık gözlem sonucunda nüks sıklığı açısından fark bulunmamıştır ²²⁵.

M.D. Anderson Kanser Merkezinde 33 erken evrede “yüksek riskli” hastaya postoperatif adjuvan cisplatin, doxorubicin ve cyclophosphamide (PAC) kemoterapisi uygulanmıştır. Ekstrauterin hastalık varlığı tek belirli risk faktörü idi ve adjuvan kemoterapinin faydası ispat edilemedi ²²⁶.

2.12.4. Klinik Evre II Hastalık

Lenfatikler yoluyla ya da doğrudan servikse yayılmış olan servikal tutulumlu endometrial kanserin prognozu korpusta sınırlı hastalıktan daha kötüdür²²⁷. Servikal tutulumun preoperatif saptanması zordur. Endoservikal küretaj göreceli olarak yüksek yalancı pozitiflik (%50-80) ve yalancı negatiflik oranlarına sahiptir. Ultrason, histereskopi ve MRI da servikal invazyonu gösterebilse de, histolojik olarak servikte tümöral infiltrasyonun saptanması ya da servikte açıkça tümörün görülüyor olması güvenilir tanı yöntemleridir.

Yayınlanan serilerde gerçek evre II olguların göreceli olarak az sayıda olması, randomize prospektif çalışmaların yetersizliği nedeniyle kesin tedavi planı çizilmesini güçleştirmektedir. Tüm tedavi planlarında üç alana önem vermek gerekmektedir:

1. Optimal sonuçlar için tüm hastalarda uterus çıkarılmalıdır.
2. Evre II endometrial kanserde pelvik lenf nodu metastazı insidansı %36 civarında olduğu için bu lenf nodlarının tedavisi tüm tedavi protokollerinde bulunmalıdır.
3. Pelvis dışına paraaortik lenf nodları, adneksiyal yapılar ve üst abdomene hastalığın yayılma sıklığı evre I hastalıktan daha fazla olduğu için pelvis dışı hastalığın araştırılması ve tedavisine dikkat edilmelidir.

Evre II hastalığın tedavisinde genellikle uygulanan iki ana yaklaşım vardır;

1. Radikal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve pelvik, paraaortik lenfadenektomi
2. Kombine cerrahi ve ışınlama, eksternal pelvik ışınlama ve intrakaviter radyum ya da sezyumu takiben 6 hafta içinde total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi.

Klinik evre II endometrial kanser tedavisine yaklaşımda önce radikal cerrahi uygulanmasının avantajı, doğru cerrahi ve patolojik bilgilerin sağlanmasına izin vermesidir. Buna karşılık, yaşlı, obez, medikal problemi olan hastalarda bu yaklaşım uygun olmayabilir. Radikal cerrahinin anatomik sorunlar nedeniyle optimum doz ayarlaması yapılmayan ya da ışın tedavisi kullanımı çelişkili olan durumlarda uygulanması önerilmektedir.

Klinik evre II endometrium kanseri hastalarına yaklaşımda en sık

uygulanan yöntem eksternal ve intrakaviter ışınlamayı takiben ekstrasfasial histerektomidir. Bu kombine yaklaşım ile 5 yıllık sağ kalım oranı %60-80 ile sonuçlanmış ve ciddi gastrointestinal ve ürolojik komplikasyonlar yaklaşık hastaların %10'unda meydana gelmiştir. Medikal olarak operasyona uygun olmayan hastalarda genellikle eksternal ışınlama ve bir ya da iki intrakaviter uygulama ile tedavi edilmişlerdir. Kombine ışınlama ve cerrahi ile karşılaştırıldığında sadece ışın tedavisinde başarı azalmaktadır, ancak hastaların %50'sinde uzun süreli sağkalım sağlanmaktadır ¹⁸⁶.

Klinik evre II endometrium kanseri tedavisinde diğer bir yaklaşım şekli daha çok benimsenmeye başlanmış olan, önce cerrahi sonra ışın tedavisi uygulanmasıdır. Bu metodun temelinde, bariz servikal tümör bulunmadığı durumlarda servikal tutulumun saptanmasının güç olması, ışın tedavisinin histerektomi sonrası uygulanmasında da aynı etkinlikte olduğunu gösteren bulgular olması ve serviks tutulduğunda pelvis dışı hastalık sıklığının artması vardır. Eksploratuar laparotomi ile birlikte ekstrasfasial ya da modifiye radikal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, sitoloji için periton yıkantısı, büyümüş pelvik lenf nodlarının çıkarılması ve selektif üst kommon iliyak ve alt paraaortik lenfadenektomi uygulanır. Bu işlemi cerrahi evreleme sonucuna göre uygun pelvik ya da genişletilmiş alan ve intravajinal ışınlama takip eder. Bu tedavi şeması kullanılarak mükemmel sonuçlar bildirilmiştir ²²⁸.

2.12.5. Klinik Evre III ve IV Hastalık

Klinik evre III hastalık tüm endometrium karsinomlarının %7-10'unu oluşturmaktadır ^{229,230}. Hastalarda sıklıkla parametriumlarda, pelvis yan duvarlarına ya da adneksiyal yapılara nadiren de vajen veya pelvis peritonuna hastalığın yayılımının klinik bulguları vardır. Evre III endometrium karsinomu tedavisi bireysel olarak hastanın gereksinimine göre düzenlenmek zorundadır, ancak pelviste uterus dışına yayıldığı bilinen hastalığın okkult lenf nodu metastazı ve intraperitoneal yayılım riski yüksek olduğundan, operatif değerlendirme ve tedavi öncelikle göz önüne alınmalıdır. Adneksiyal kitle varlığında, kitlenin ne olduğunu belirlemek için öncelikle cerrahi uygulanmalıdır. Cerrahinin aynı zamanda hastalığın yaygınlığını saptamak ve mümkünse tümör kitlesinin çıkarılması içinde gerekmektedir. Bu işlem, sitolojik inceleme için periton yıkantısı alınmasını, selektif paraaortik ve pelvik lenfadenektomi ve büyümüş

tüm lenf nodlarının çıkarılmasını, periton boşluğunda şüpheli görünümlü olanların çıkarılmasını yada biopsisini, kısmi omentektomi ve periton biopsilerini içermelidir. Kitlesel parametrijal tümörü olan hastalar dışındaki hastalara total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi uygulanmalıdır. Tüm makroskopik hastalığın ortadan kaldırılması ana amaç olmalıdır, çünkü klinik evre III hastalara yaklaşımda bu major prognostik öneme sahiptir. Postoperatif ışın tedavisi daha sonra hastalığın yaygınlığına göre düzenlenir.

Tedavi sonuçları hastalığın şekli ve yaygınlığına bağlıdır. Tüm evre III hastalar için 5 yıllık sağkalım oranı %54 olarak bildirilmiştir; ancak, sadece adneksiyal tutulum varlığında bu oran %80 iken, diğer uterus dışı pelvik yapıların tutulumunda %15 bulunmuştur ²²⁹. Cerrahi ve patolojik evre III hastalığı olanlarda sağ kalım oranı (%40), klinik evre III hastalığı olanlardan (%16) daha iyidir. Cerrahi ve ışınlama birlikte kullanılarak tedavi edilen hastalarda sadece ışın sağaltımı olan hastalara göre sonuçlar daha iyidir ²³⁰.

Tümörün mesane ya da rektumu tuttuğu ya da pelvis dışına yayıldığı evre IV endometrijal adenokarsinom, olguların yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Evre IV hastalığın tedavisi hastaya göre değişmektedir, ancak sıklıkla cerrahi, ışın sağaltımı ve sistemik hormon tedavisi ya da kemoterapi birlikte kullanılmaktadır. Cerrahi ve ışın sağaltımında amaç pelviste hastalığın lokal kontrolünü sağlayarak kanama, akıntı ve mesane ve rektumla ilgili komplikasyonların hafifletilmesidir. 72 evre IV hastada sadece ışınlama ya da cerrahi veya progestin tedavisi ya da her ikisini birden kombine ederek pelvik hastalıkta %28 oranında kontrol sağlandığı bildirilmiştir. Birkaç raporda sitoredüktif cerrahinin sağ kalım üzerine pozitif etkisi belirtilmiştir, optimal sitoredüksiyon yapılan hastalarda ortalama sağ kalımın 3 kat iyi olduğu gösterilmiştir (18-34 ay vs 8-11 ay) ²³¹. Hastaların çok azında hastalık mesane ya da rektumda sınırlıdır ve bunlarda pelvik egzenterasyon düşünülebilir.

2.13. Nüks Hastalık

Erken evre endometrijum kanseri nedeni ile tedavi edilen hastaların yaklaşık dörtte birinde nüks gelişecektir. Nükslerin yarıdan fazlası ilk tedaviden sonraki iki yıl içerisinde, dörtte üçü ise ilk üç yıl içinde gelişecektir. Nükslerin dağılımı büyük oranda primer tedavinin sadece cerrahi mi yoksa cerrahi ile beraber lokal/bölgesel ışın sağaltımı mı olduğuna bağlıdır. Jinekolojik Onkoloji

Grubunun cerrahi evre I 390 hasta üzerindeki çalışmasında sadece cerrahi tedavi uygulanan grupta vajen, pelvis nüksleri tüm nükslerin %53'ünü oluştururken cerrahi ve radyoterapinin kombine kullanıldığı grupta nükslerin sadece %30'u pelvik veya vajinaldır ²²⁰. Ayrıca, cerrahi ve ışın sağaltımının birlikte uygulanması sonrasında tedavinin başarısız kaldığı hastaların %70'i ya da daha fazlasında uzak metastaz vardır ve bunların büyük çoğunluğunda lokal/pelvik nüks belirtisi yoktur. Pelvis dışı metastazın en sık olduğu yerler akciğer, abdomen, lenf nodları(aortik, supraklavikular, inguinal), karaciğer, beyin ve kemiktir. Genel olarak izole vajen nüksü olanlar, pelviste nüksü olanlardan, pelviste nüksü olanlar da uzak metastazı olanlardan daha iyi kür şansına sahiptir. Başlangıçta iyi farklılaşmış tümörü olan hastalar ya da ilk tedavinin üçüncü yılından sonra nüks geliştiren hastalar için sonuçlar daha iyi olma eğilimindedir.

1984'te "Norwegian Radium Hospital"de 1960 ve 1976 yılları arasında görülen 379 nüks endometrial kanser hastası ile ilgili raporda, nüks yeri, 190 hastada (%50) lokal veya bölgesel, 108 hastada uzakta (%28), 81 hastada (%21) ise lokal ve uzaktır. Ortalama nüks zamanı lokal nüksü olan hastalarda 14 ay, uzak metastazı olan hastalarda 19 aydır. Tüm nükslerin %34'ü ilk tedaviden sonraki bir yıl içerisinde, %76'sı ise üç yıl içerisinde saptanmıştır. Nüks tanısı konulduğu zaman hastaların %32'sinin semptomsuz olduğu olduğu görülmüştür. Vajinal nükslerde en sık rastlanan semptom kanama olmuş, pelvik ağrı ise en sık pelvik nüksle beraber görülmüştür. Akciğer metastazı olan hastaların %32'sinde ilk semptom hemoptizi olmuştur, ancak akciğer metastazlı hastaların %45'i semptomsuz iken rutin akciğer grafileri ile saptanmıştır. Diğer bölgelerde metastazı olan hastaların sadece %9'u asemptomatik kalmış, çoğunda (%37) ağrı ya da intraabdominal karsinomatozise bağlı asit veya bulantı, kusma, beyin metastazlarında konvülsiyon gibi nörolojik semptomlar veya nörolojik semptomlar veya karaciğer metastazında sarılık gibi semptomlar olmuştur.

Genel olarak bakıldığında 379 hastanın sadece 29'u (%7.7) 3-19 yıl içerisinde hastalık belirtisi olmadan sağ kalmıştır. Bu, 22 (%12) lokal veya pelvik nüksü hastayı, beş (%5) uzak metastazlı hastayı ve iki (%2) hem lokal hemde uzak nüksü hastayı içermektedir. En iyi sonuçlar vajen kubbesinde nüksü olan ve ışın sağaltımıyla tedavi edilen 42 hastada elde edilmiştir ve %24'lük sağkalım oranıyla sonuçlanmıştır. Pelvis yumuşak dokusunda nüksü olan 78 hastanın hiçbirisi hayatta kalmamıştır. Sadece akciğer metastazı olan ve progestinle tedavi edilen üç hasta (%7), ışın sağaltımı ve progestin tedavisi birlikte kullanılan lenf

nodu metastazlı iki hasta, lokal nüksü ve akciğer metastazı olan ve kombine ışın sağaltımı, cerrahi ve progestin ile tedavi edilen iki hasta hayatta kalmıştır.

2.13.1. Cerrahi

Nüks endometrial kanser geliştiren hastaların az bir kısmı cerrahi girişimden fayda görebilmektedir. Önceden pelvis ışınlaması olmamış olan pelvis ve vajen nükslü hastalarda en iyi tedavi eksternal ışınlamayla birlikte bazı brakiterapi çeşitlerinin kullanılmasıdır. Bununla beraber ışınlamadan önce iki cm'den büyük vajinal metastatik nodüllerin rezeksiyonu lokal kontrolü iyileştirebilmektedir. Bu hastalarda tedavi öncesinde pelvis dışı metastazların araştırılmasına, retroperitoneal lenf nodları ve periton boşluğunun subklinik metastaz belirtileri açısından cerrahi değerlendirilmesi dahil edilebilir. Pelviste lokalize nüks düşünülen sekiz hastanın üçünde (%37.5) laparatomide üst abdominal hastalık saptanmıştır. Subklinik pelvis dışı metastazların varlığı, pelvisteki tümör büyüklüğünün fazla olması (2 cm >) ve yükselmiş serum CA 125 düzeyleriyle birliktelik göstermiştir. İntraperitoneal nüksü olan çok az sayıda hasta intestinal obstrüksiyonun giderilmesi için, laparatomiden fayda görebilmektedir; tümör küçültücü cerrahi, tüm batın ışınlaması, sistemik hormon tedavisi veya kemoterapi öncesi uygulanabilir.

İşinlama sonrası izole santral pelvis nüksü son derece nadirdir. Bu tip nüksü olan hastalarda pelvis dışında hastalık belirtisi ve lenf nodu metastazı yoksa, pelvik egzantaryona geçme planı ile eksploratuar laparotomi yapılabilir. Gizli pelvis dışı metastaz sıklığının fazla olması nedeniyle pelviste nüksü olan endometrium kanserinde egzantaryon ameliyatının nadiren değeri olmaktadır. Nüks endometrial kanser için pelvik egzantaryon geçiren 36 hastanın %75'i operasyondan sonraki bir yıl içerisinde ölmüştür ve beşinci yılda hastaların sadece %14'ü hayatta kalmıştır.

2.13.2. Işın Tedavisi

Endometrial kanserin ilk cerrahi tedavi sonrası, izole, lokal ve bölgesel nüksü olan hastalar ışın sağaltımı ile tedavi edilmelidir ^{232,233}. En iyi lokal kontrol ve ardından iyileşme sıklıkla eksternal ışınlamayı takiben brakiterapi yapılarak en az 6000 cGy'lik total tümör dozu verilmesiyle sağlanmaktadır. Pelviste sınırlı,

düşük hacimli tümörü olan kadınlarda en iyi sonuçlar elde edilmiştir. Işınlama ile tedavi edilen izole vajen nüksü olan hastalarda bildirilen sağ kalım oranları %24 ile %45 arasındadır. Tersine ışın tedavisi sonrası pelvise yayılmış hastalığı olanlarda %0'dan %24'e değişen daha düşük sağ kalım oranları bildirilmiştir. Başlangıçta grade I endometrial kanser varlığı, nüks oluştuğunda hastanın daha genç olması, nüks tümör büyüklüğünün iki cm'den az veya eşit olması, nüksün bir yıldan sonra gelişmesi, pelvise karşı vajinal nüks olması ve brakiterapi ile birlikte ışın sağaltımı uygulanmasının lokal nükslü endometrium kanseri hastalarında pelvik hastalığın kontrolünü ve sağkalımı belirleyen önemli faktörler olarak bildirilmiştir.

2.13.3. Hormon Tedavisi

Metastatik endometrium kanseri tedavisinde progestasyonel ajanları ilk defa 1961'de kullanılmıştır. Bunlar, 21 hastanın %29'unda objektif cevap olduğunu gözlemişlerdir. 308 hastanın %35'inde faydalı cevap alındığı gözlenmiştir ²³⁴. Muhtemelen objektif cevap için daha katı kriterlerin uygulanması nedeniyle daha sonraki yayınlarda biraz daha az iyimser cevaplar oranı bildirilmiştir ^{235,236}. Objektif cevap oranları sırasıyla %16 ve %11 saptanmıştır, buna ek olarak hastaların %15-40'ında hastalık en az 3 ay durağan seyretmiştir ²³⁵. 1986'da, Jinekolojik Onkoloji Grubu ilk olarak oral medroksiprogesteron asetatın ileri evre yada nüks endometrial kanserde kullanımını bildirmişlerdir ²³⁶. Belirli hastalığı olan 219 hastanın %8'inde tam cevap, %6'sında kısmi cevap alınmış, %52'sinde hastalık dengede seyretmiştir; %34'ünde ise bir ay içerisinde progresif hastalık gelişmiştir. Tüm grupta ortalama sağ kalım 10.4 aydır. Medroksiprogesteron asetatın iki değişik dozunun karşılaştırıldığı daha sonra yapılan bir çalışmada, benzer cevap oranları saptanmıştır. (200 mg/gr için %26, 1000mg/gr için % 18). Bu çalışmada progestinin ne tipi nede uygulam şeklinin cevabı etkilemediği izlenimi ortaya çıkmıştır.

Metastatik endometrium karsinomunun progestin tedavisine cevabı birçok klinik ve patolojik faktöre bağlıdır. İyi farklılaşmış tümörlerde daha iyi cevap oranı gözlenmektedir. Düşük grade'li tümörlerde %20.5, yüksek grade'li tümörlerde ise sadece %1.4 oranında cevap saptanmıştır. Progesteron ve östrojen reseptörü pozitif olan tümörlerde progestin tedavisine objektif yanıt olasılığı

yaklaşık %70 iken iki reseptörü de negatif olan tümörlerde bu yaklaşık %5-15'tir. Hastalısız yaşam aralığı arttıkça progestine cevap oranları da daha iyi olmaktadır. Progestine cevap oranı primer tedavi ile nüks arasında altı aydan daha az zaman dilimi olan hastalarda görülen %6, ilk tedavi ile nüks arasında 5 yıldan fazla zaman dilimi olan hastalarda görülen %65 arasında değişmektedir ²³⁴. Progestine yanıt olumsuz etkilediği gözlenen ancak iyi dökümanite edilmemiş olan diğer faktörler, daha önce ışınlanmış alanda nüks olması, geniş tümör sınırı ve nüks tümörden çok ilerlemiş tümör olmasıdır ²³⁴.

Tamoksifen, kısmen östrojen benzeri etkisi olan steroid olmayan bir antiöstrojendir, bu ajanın meme kanseri tedavisinde kullanılması deneyimine dayanılarak metastatik endometrium karsinomu tedavisi için kullanılması değerlendirilmiştir. Tek başına veya progestin ile kombine kullanılması östradiolün östrojen reseptörlerine bağlanmasını engellemesi ve progesteron reseptörlerini arttırması ile ilişkilidir. Metastatik endometrium kanserinde 20-40 mg/gün tamoksifen kullanılan 8 çalışmanın derlemesinde, ortalama cevap oranı %22 (%0 ile %53 arasında) bulunmuştur ²³⁷. Tamoksifene yanıt daha çok düşük grade'li, hormon reseptörü pozitif ve daha az progestine yanıt veren hastalarda gözlenmiştir. Progestin tedavisinde gözlenen hormon reseptörü 'down regülasyon'u geri çevirmek amacıyla tamoksifen progestinle birlikte kullanılmıştır, ancak progestinle birlikte tamoksifen kullanımının genel sonuçları sadece progestin kullanımından farklı olmamıştır.

Progestinler günümüzde nüks endometrial kanser tedavisinde ilk tedavi olarak önerilmektedir. Işın tedavisi, cerrahi yada her ikisi birden sadece vajen, pelvis, kemik ve periferik lenf nodal hastalık gibi lokalize nükslerin tedavisinde uygun olduğunda kullanılmalıdır; bunun yanı sıra eğer bilinen progesteron reseptörü negatifliği yoksa bu hastalara uzun süreli progestin tedavisi de verilmelidir. Lokalize olmayan, nüks tümörü olan hastalar özellikle progesteron reseptörü pozitifse progestin tedavisi için en uygun hastalardır; günde iki kez megesterol asetat 80 mg ya da medroksiprogesteron asetat 50-100 mg günde üç kez kullanılır. Cevabı değerlendirmeden önce progestin tedavisine en az 2-3 ay devam edilmelidir. Eğer cevap alınırsa hastalık durgun kaldığı ya da remisyonda olduğu kontraendikasyon olduğu durumlarda (geçirilmiş veya geçirilmekte olan tromboemboli, ciddi kalp hastalığı ya da hastanın progestin tedavisini tolere edememesi) günde 2 kez 20 mg tamoksifen önerilmektedir. Hormon tedavisine yanıt alınamaması kemoterapi başlama endikasyonudur.

2.13.4. Kemoterapi

Bir çok kemoterapik ajan ya da kombine ajanlar ile metastatik endometrium kanserinde yanıt alınması hatta remisyon elde edilmesi mümkünse de cevap ve sağkalım süreleri kısadır ve tüm sitotoksik tedavi palyatif olarak değerlendirilmelidir. En aktif kemoterapik ajanlar doksorubicin ve platin bileşikleri olan cisplatin ve karboplatin ve paclitaksel(taksol)'dir. Doksorubicin'in 50-60 mg/ m² dozunda 3 haftada bir ve karboplatinin 350-400 mg/ m² 4 haftada bir kullanımı %21-29 cevap oranı sağlamıştır. Paklitaksel, 3 hafta arayla GCSF desteği ile 250 gr/ m² 24 saat'lik infüzyon ²³⁸, veya 175 mg/ 3 saat'lik infüzyon ²³⁹ şeklinde verilmesi %36 cevap oranı ortaya çıkarmıştır. %19-38'lik yanıt oluşturmaktadır. Alkilleyici ajanlar, örneğin siklofosfamid ve melfalan, 5-FU ve altretamin (heksametilmelamin)'in endometrial kansere karşı aktiviteleri gösterilmiştir. Bu ajanlarla elde edilen cevapların büyük çoğunluğu kısmidir ve genelde ortalama 3-6 ay olmakla birlikte median sağ kalım oranı 4 ile 8 ay arasında değişmektedir.

Doksorubicin ve cisplatin (AP) ve siklofosfamid, doksorubicin ve cisplatin (CAP), ve paclitaksel ve cisplatin +- doksorubicin kombine kemoterapi rejimleri ile %38 ile %76 arasında yanıt oranları elde edilmiştir ²⁴⁰. Cevapların çoğunluğu kısmi olmuş ve 4-8 ay sürmüştür. Bu dikkati çekici cevap oranlarına rağmen median sağ kalım süresi genelde 12 aydan az olmuştur.

Metastatik endometrium kanseri hastalarında kemoterapiye cevaba daha önceden alınan ya da halen alınmakta olan progestin tedavisin etkisi gözükmemektedir. Metastaz bölgesi, yaş, hastalıksız yaşam süresi aralığı, tümör grade'i ve histolojisinin kemoterapi cevabına etkisi saptanmamıştır. Bunun yanı sıra uzun hastalıksız yaşam süresi olan ve performans skoru iyi olan hastalar daha uzun yaşayabilmektedir. Kemoterapi uygulanmadan başlangıçta önce progestin tedavisi önerilmektedir, daha toksik olan kemoterapötik ajanlar endokrin tedaviye yanıt alınamayan durumlara saklanmalıdır. Alternatif olarak, seçilen hastalar klinik çalışmalara katılabilirler.

2.13.5. Tedavi Sonuçları

Endometrial kanserlerin ayrıntılı sağkalım bilgileri FIGO tarafından sağlanabilir veriler mevcuttur ¹⁵⁴. Ortalama 5 yıllık sağkalım %76'dır. FIGO 1988'e göre cerrahi evreleme yapılan hastalar tüm evrelerde klinik olarak evreleme yapılan hastalara göre daha iyi 5 yıllık sağkalım oranlarına sahiptir: evre I %87'ye karşı %54; evre II %76'ya karşı % 41; evre III %57'ye karşı % 23; evre IV %18'e karşı % 12. Cerrahi evre I 'de sağ kalım evre Ia grade 1 ve 2 ve evre Ib grade 1 ve 2 için %90-93 ile evre Ic grade 3 için % 60 arasında değişmektedir.

2.14. Tedavi Sonrası Takip

Kontrollü çalışmaların hiçbirisinde sonuçları iyileştiren bir takip protokolü gösterilememiştir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve Society for Gynecologic Oncologists (SGO) konsensus yönergesi aşağıdakileri içermektedir ^{193,240,242} :

- İlk iki yıl her 3-6 ay da bir, daha sonra yıllarda yılda 2 kez fizik muayene
- İlk iki yıl altı ayda bir, daha sonraki yıllarda yılda 1 kez vajinal sitoloji (SGO önermiyor)
- Semptomlarla ilgili hasta eğitimi
- Her muayenede serum CA-125 ölçümü
- Yıllık PA-Akciğer grafisi
- Klinik olarak endike ise BT/MRG
- Bariz aile hikayesi olanlarda (Lynch sendromu) genetik konsültasyon

Reküransların zamanı ve şekli:

Endometrial karsinomda reküransların yaklaşık %68-100'ü tedavi sonrası ilk 3 yıl içinde meydana gelir ²⁴³. Reküransların vajinal, pelvik ve uzak metastaz(abdominal veya akciğer) bölgelerinde görülebilir ve bu üç yerde yaklaşık eşit oranda gözlenirler. Lokal rekürans riski radyasyon tedavisi almış hastalarda daha düşüktür ancak bu hastalarda uzak metastaz riski daha düşük değildir. En sık rekürans alanları vajinal kubbe, pelvis, abdomen ve akciğerlerdir.

Takip protokolleri:

Endometrium kanseri nedeniyle tedavi görmüş hastaların takibinde en etkin metot semptomların izlenmesi ve fizik muayenedir ²⁴⁵⁻²⁴⁸. CA-125'in rutin kullanımı ve görüntüleme çalışmaları her bir klinikte değişiklik göstermektedir. 16 gözlemsel çalışmanın sistematik gözden geçirilmesi sonucu endometrial karsinom rekürenslerinin yaklaşık %70'inin semptomatik olduğu bildirilmiştir ²⁴³. Asemptomatik veya semptomatik rekürensler arası sağkalım açısından fark bulunamamıştır. Rekürrens bulguları vajinal kanama, abdominal veya pelvik ağrı, inatçı öksürük veya açıklanamayan kilo kaybını içermekte ve bunların her vizitte öykü ile sorgulanması önem arz etmektedir.

Asemptomatik hastalık birkaç farklı yolla saptanabilir;

- Fizik muayene : %5-33
- Vajinal kubbe sitolojisi : %0-4
- Abdominal ultrason :%4-13
- Abdominal veya pelvik BT: %5-21
- Akciğer grafisi: %0-14
- Seçilmiş hastalarda CA-125: %15 (Bazı çalışmalarda klinik endikasyonu yoksa çalışılması önerilmiyor ²⁴²)

Bu bulgular eşliğinde semptomların yakın takibi ve rutin takip esnasında iyi bir fizik muayenenin önemi açıktır çünkü laboratuvar, sitoloji ve görüntüleme çalışmalarının maliyet etkinlikleri tartışmalıdır. Vajinal rekürrenslerin teşhisi özellikle önemlidir çünkü daha önce radyoterapi almamış hastalarda oluşan izole vajinal kubbe rekürrenslerinin yaklaşık %87'si tedavi edilebilir ²⁴⁹. Takip protokolleri takibi yapan hekimin uzmanlığı ile ilişkilidir ²⁴³. Çoğunlukla bu hastaların ilk 3-5 yıllık takibini jinekolojik onkoloji uzmanının daha sonra genel jinekolog veya aile hekiminin yapması önerilmektedir.

3. Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için Ocak 2001 – Haziran 2012 yılları arasında TC SB İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tedavi ve takipleri yapılan endometrioid histolojiye sahip FIGO evre 1a olan ve postoperatif histolojik grade'i 2 olan hastalara ait dosyalar incelendi. Çalışma için 16.02.2012 tarih ve 2012/02 sayılı etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya endometrioid tip endometrial adenokarsinom tanılı ve postoperatif histolojik grade'i 2 olan ve myometrial invazyonu $<1/2$ olan hastalar dahil edildi. Çalışma grubundaki tüm hastalar erken evre, relaps açısından düşük riskli olarak seçildi. Endometrioid tip endometrial adenokarsinom dışındaki endometrium kanserli olgular, evre 1a dışındaki tüm evrelerdeki olgular, histolojik grade'i 2 olmayan olgular ve takip protokolünden ayrılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastanemizde endometrium kanseri için bu dönem zarfında takip protokolü şu şekildedir:

- İlk yıl 3 ayda bir, ikinci yıl 4 ayda bir, beşinci yıla dek 6 ayda bir kez fizik muayene. Beşinci yılını nüks olmadan dolduran hastalara on yıla dek yılda 1 kez fizik muayene yapılır.
- İlk iki yıl altı ayda bir, daha sonraki yıllarda yılda 1 kez vajinal sitoloji (postoperatif radyoterapi alan olgulardan klinik tümör nüksü kuşkusu olmadıkça radyoterapinin üstünden 6 ay geçmeden vajinal sitolojik örnek alınmaz).
- İlk iki yıl altı ayda bir, daha sonraki yıllarda yılda 1 kez tüm abdomen USG
- Her muayenede serum CA-125 ölçümü
- Her muayenede tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, albumin ve total protein
- Yıllık PA-Akciğer grafisi, mamografi
- Klinik olarak endike ise BT/MRG
- Semptomlarla ilgili hasta eğitimi
- Bariz aile hikayesi olanlarda (Lynch sendromu) genetik konsültasyon

Hastalar postoperatif radyoterapi verilip verilmediğine göre iki gruba ayrıldı ve sağkalım süreleri ile rekürrens ve metastazlar açısından değerlendirildi. Evreleme FIGO cerrahi evreleme sistemine göre yapıldı. Hasta dosyaları yaş,

yöre, yandaş hastalıklar, ilk adet yaşı, son adet yaşı, parite, preoperatif patoloji raporunda; patolojik tanı, histolojik grade, operasyon tipi, operasyon patoloji raporunda; histolojik tip, subgrup, histolojik grade tümör boyutları, evre, periton yıkama sıvısı sitolojik raporu, adjuvan radyoterapi verilip verilmediği, rekürens oluştu ise lokalizasyonu, zamanı, tedavisi ve sağkalım açısından tarandı.

Endometrium kanseri primer cerrahi tedavisi için hastalara temel olarak TAH-BSO uygulandığı ve batin yıkama örneği alındığı, frozen kesit sonucuna göre pelvik yada pelvik-paraaortik lenfadenektomi uygulandığı tespit edildi.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, frekans, oran, verilerin dağılımı oransal analizlerde ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov ile test edilmiştir. İki grubun kıyaslamasında Mann-whitney U test ve bağımsız örneklem t test kullanıldı. Ki-kare koşulları sağlanamadığında Fischer test kullanıldı. Etki düzeyi analizinde lojistik regresyon kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanılmıştır. Tüm veriler tablolarla özetlendi. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastalardan radyoterapi almayan grupta 23 olgu vardı ve yaş dağılımı 39-71 arasında idi, yaş ortalaması $56,6 \pm 9,5$ yıl iken radyoterapi almayan 59 hasta vardı ve grubun yaş dağılımı 39-75 arasında ve yaş ortalaması $57,7 \pm 7,7$ yıl idi. Radyoterapi alan ve almayan grubun ilk adet yaşı, son adet yaşı, parite sayıları ortalaması sırasıyla tabloda verilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların yaş, ilk adet yaşı, son adet yaşı ve parite dağılımları

	Radyoterapi almayan(n=23) Ort. ±S.S.	Radyoterapi alan(n=59) Ort. ±S.S.	p
Yaş	56.6±9.5	57.7±7.7	0,589
İlk adet yaşı	12.8±1.2	13.2±1.6	0,214
Son adet yaşı	49.3±5.2	48.4±5.4	0,502
Parite	2.7±1.1	3.0±1.5	0,338

Hastalar ek hastalıkları yönünden incelendiğinde radyoterapi almayan grupta en sık dahili hastalık diabetes mellitus iken radyoterapi alan grupta hipertansiyon en sık dahili hastalık olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Olguların ek hastalık dağılımı

Ek hastalık	Radyoterapi almayan(n=23) n(%)		Radyoterapi alan(n=59) n(%)	
DM	7	%30.4	10	%16.9
HT	6	%26.1	22	%37.3
Meme ca	1	%4.3	3	%5.2
İnfertilite	0	%0.0	2	%3.4
Tiroid hastalığı	0	%0.0	1	%1.7
Siroz	1	%4.3	0	%0.0
Varis	1	%4.3	0	%0.0
Kalp hastalığı	3	%13	4	%6.9
FMF	1	%4.3	0	%0.0

Olguların tümüne primer olarak total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi operasyonu uygulandığı belirlendi. Radyoterapi verilmeyen grubun 15/23'üne (%65,2) tip1 histerektomi yapılırken, 2/23'üne (%8,6) tip2 histerektomi ve 6/23'üne (%26) tip 3 histerektomi uygulanmıştır. Her iki grupta da lenf nodu tutulumu saptanmamıştır ve tüm olgularda peritoneal sitoloji benign olarak rapor edilmiştir.

Hastaların postoperatif spesmenleri incelendiğinde tümör boyutları

radoterapi verilen grupta daha büyüktü, ayrıca radyoterapi almayan grupta operasyonda 12 hastaya paraaortik, 17 hastaya pelvik lenf örnekleme yapılrken, radyoterapi alan grupta bu sayılar sırasıyla 25 ve 46 olarak saptandı. Hastaların preoperatif histolojik gradeleri ve postoperatif histolojik gradeleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Postoperatif spesmenlerdeki tümör boyutları ve diğer histolojik özellikler

		Radyoterapi almayan (n=23) Ort. ±S.S./n(%)	Radyoterapi alan(n=59) Ort. ±S.S./n(%)	p
Tümör boyutları		27.5±12.9 mm	31.6±16.2 mm	0,436
Paraaortik LND		12 (%52.2)	26 (%44.1)	0,508
Ortalama paraaortik lenf nodu sayısı		6.7±6.6	5.9±4.1	0,655
Pelvik LND		17(%73.9)	47(%79.7)	0,572
Ortalama pelvik lenf nodu sayısı		24.5±10.7	21.1±9.1	0,214
Preoperatif grade	1	5 (%21.7)	31 (%53.4)	0,010
	2-3	18 (%78.3)	27 (%46.6)	
Postoperatif grade	2	24 (%100)	58 (%100)	-

Radyoterapi alan grupta 4 hastada uzak metastaz saptanırken, kontrol grubunda 1 hastada uzak metastaz saptandı. Radyoterapi grubunda 1 kontrol grubunda 1 olmak üzere toplam 2 hastada lokal rekürens izlendi. Uzak metastaz saptanan hastalarda lokal rekürens izlenmedi. Radyoterapi alan ve almayan hastalarda rekürens oranı, metastaz sayısı anlamlı olarak farklı bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışma gruplarında lokal rekürens ve metastaz olan olgu sayısı

	Radyoterapi Almayan(n=23) n(%)	Radyoterapi Alan(n=59) n(%)	p
Rekürens	1 (%4.3)	1 (%1.7)	0,485
Metastaz	1 (%4.3)	4 (%6.9)	1,000

Çalışmaya dahil edilen evre 1a histolojik grade 2 olan hastaların surveyleri çalışıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir ve iki grup arasında sağkalım süresi ve ölüm oranı açısından fark bulunamamıştır (Tablo 14).

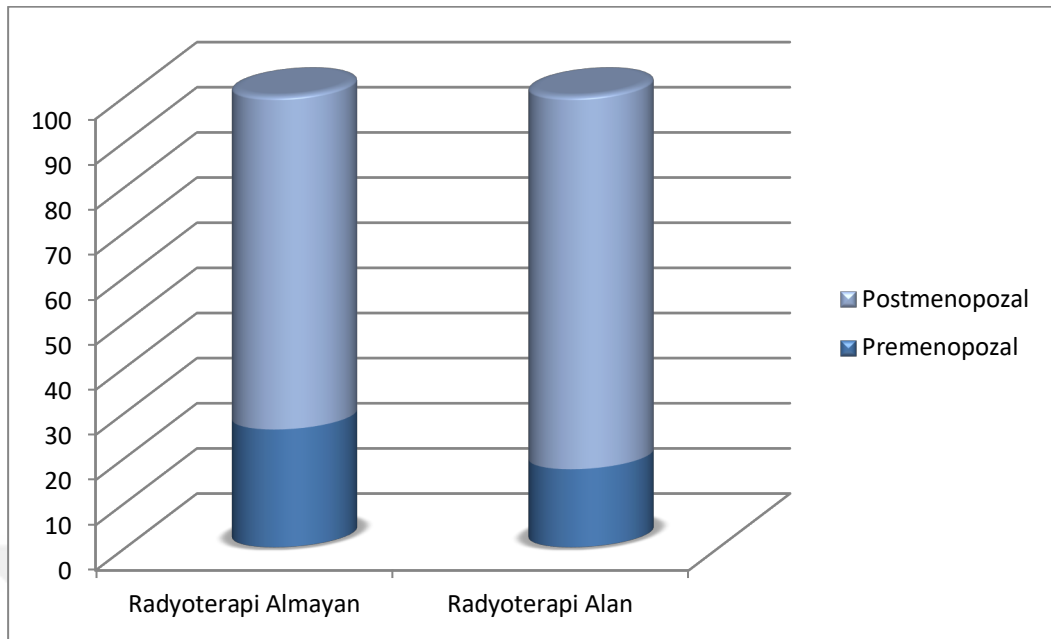
Tablo 14. Hastaların gruplara göre sağkalım süreleri

	Radyoterapi almayan (Ort. ±S.S)	Radyoterapi alan (Ort. ±S.S)	p
Sağkalım süresi	83.6±38.7	81.5±37.5	0,828
Ölüm oranı	0 (%0)	2 (%3.4)	1,000

5. Tartışma

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir ve olguların %80'inden fazlası erken evrelerde tanı almaktadır ^{136,213,250,251}. Hastaların %70'ini postmenopozal kadınlar oluşturmaktadır; ancak, %25'i premenopozal, hatta %5'i 40 yaş öncesindedir ⁹⁰. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamaları literatür ile uyumlu bulundu. Hastalardan radyoterapi almayan grupta ortalama yaş 56.6 iken radyoterapi alan grupta 57.7 olarak bulunmuştur ve radyoterapi almayan grubun %73,9 u postmenopozal dönemde, radyoterapi alan grubun ise %82,7 si postmenopozal dönemde idi.

Grafik 1. Çalışma grubundaki hastaların menopoz durumları



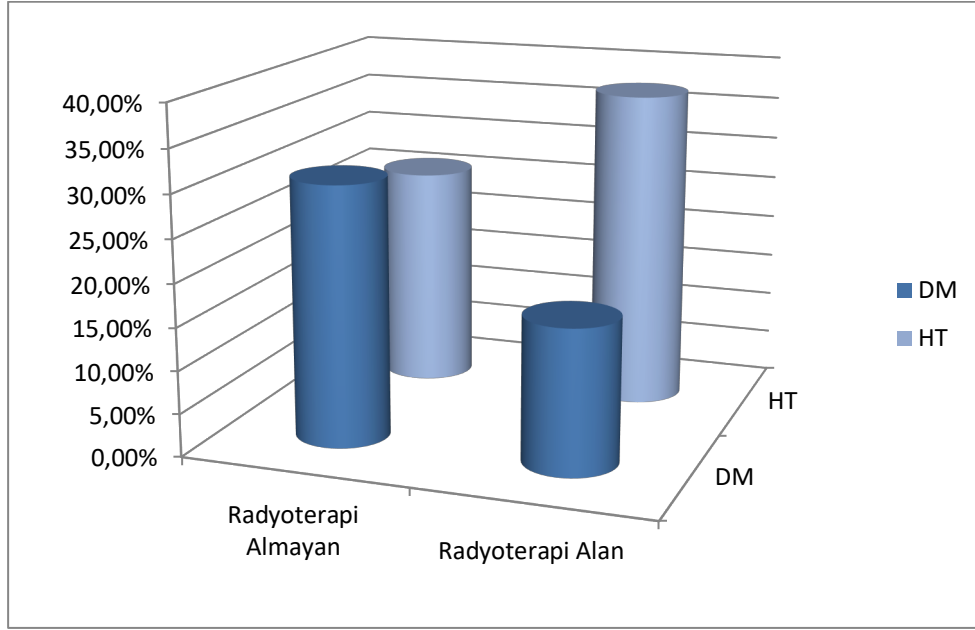
Bazı çalışmalarda erken menarş yaşının endometrial karsinom açısından bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Geç menopozun endometrial karsinoma yol açma riskinin ise daha düşük olduğu belirtilmiştir ⁴¹. Amerikan Kanser Topluluğu'nun yönergesinde geç menopozun relatif riski 2 kat artırdığı bildirilmiştir ³⁹³. McPherson ve arkadaşlarının çalışmasında ise toplam ovülasyon zamanı 40 yılın üstünde olan kadınlarda endometrial kanser riskinin 3.63 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir ⁴¹. Çalışmamızda ovülasyon zamanı 40 yılın üstünde olan toplam 17 hasta bulunurken bunların %35'i radyoterapi verilmeyen grupta yer alırken, %65'i radyoterapi verilen grupta yer almaktadır.

Endometrial kanserin uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti ile ilişkili olarak parite ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalarda nulliparitenin tip 1 endometrial kanserin etyolojisi içinde yer aldığı açıktır. Felix ve arkadaşlarının tip 1 ve tip 2 endometrial kanserle ilişkili faktörleri araştırdıkları çalışmada nulliparitenin tip 1 endometrial kanserle ilişkisi saptanmıştır ²⁵³. Çalışma grubumuzdaki hastaların %9.75'i nullipardır ve bu hastaların iki tanesi infertilite nedeniyle araştırılmış ve tedavi almışlardır.

Çalışma grubumuzdaki hastaları ek hastalıkları açısından incelediğimizde radyoterapi verilen grupta %30.4 ile diyabetes mellitus birinci sırada en sık görülen ek dahili hastalık iken bunu %26.1 ile hipertansiyon izlemekte ve radyoterapi verilen grupta %37.3 oranında görülen hipertansiyon en sık izlenen

dahili hastalık iken diyabetes mellitus %16.9 ile ikinci sırayı almaktadır. Literatürde diyabetes mellitus ile endometrial kanser ilişkisini araştıran 13 vaka-kontrol ve 3 kohort çalışmayı içeren bir meta-analiz sonucuna göre tip 2 diyabetes mellitus endometrial kanser riskini yaklaşık 2 kat artırırken tip 1 diyabetes mellitusun bu riski yaklaşık 3 kat artırdığı tespit edilmiştir ²⁵⁴.

Grafik 2. Çalışma grubundaki hastaların DM ve HT oranları



Çalışma grubundaki hastaların en sık ilk başvuru şikayeti postmenopozal kanama idi, bunu menometroraji izlediği saptandı. Toplamda 4 hastada meme kanseri anamnezi mevcut olup bu hastalarda tamoksifen kullanım öyküsü bulunmamaktadır.

Hastaların kesin tanısı histopatolojik incelemeyi ve FIGO cerrahi evreleme sistemine göre yapılmış cerrahi evrelemeyi gerektirir ²⁵⁵. Çalışma grubundaki hastalar preoperatif histolojik grade'lerine göre sınıflandırıldıklarında radyoterapi verilmeyen grupta preoperatif histolojik grade hastaların %21.7'sinde grade 1 ,ken %78.3 ünde grade2 ve 3 saptanırken, radyoterapi verilen hasta grubunda bu oran sırasıyla %53.4 ve %46.6 olarak saptanmıştır.

Endometrium kanserinde ilk basamak tedavi cerrahidir ve 1988 yılında FIGO'nun endometrial kanser için sistemik cerrahi evrelemeyi önermesinden itibaren endometrium kanseri cerrahi tedavisinde altın standart yaklaşım total abdominal ekstrapasial histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomiye ek olarak cerrahi evreleme lenf nodu diseksiyonudur. Evre 1 olgular için çoğunlukla tip1

histerektomi yeterli görülürken, histerektomi materyalinin frozen section sonucu ile ameliyatın tipi ve lenfadenektomi yapılıp yapılmayacağı kararı verilmelidir. Çalışma grubumuzda hastalara uygulanan ameliyat tipleri, radyoterapi almayan grupta hastaların %65'ine tip 1 histerektomi, %35'ine tip2 ve tip3 histerektomi uygulanmışken, radyoterapi verilen grupta bu oranlar sırasıyla %79 ve %21'dir.

Evre 1 endometrium kanserinde myometrial invazyonu $\frac{1}{2}$ den az olan cerrahi-patolojik evre grade 1-2 tümör (evre 1a-1b) veya myometrial invazyonu olmayan grade 3 tümörler rekürrens açısından düşük riskli kabul edilirler. Ek olarak tümör uterus fundusa sınırlı ve lenfovasküler alan invazyonu veya lenf nodu tutulumu bulgusu yoksa bu tümörler de rekürrens açısından düşük risklidir. Hastada myometriumun yarıdan fazlasını invaze etmiş(evre 1b) grade 1-2 tümör varlığında veya servikse uzanım gösteren tümör varlığında (evre 2) hasta rekürrens açısından orta riskli kabul edilir ²⁵⁶. Çalışma grubumuzdaki hastalar FIGO cerrahi evreleme sistemine göre evre 1a ve histolojik grade'i 2 olan hastalardan oluşturulmuş olup, rekürrens açısından düşük riskli grupta bulunmaktadır. Çalışma grubundaki hastaların vajinal relaps oranı literatürle benzerdir ^{199,258}.

Primer tümör çapı endometrial kanserde lenf nodu tutulumunun ve prognozun iyi bir göstergesi olarak tanımlanmıştır ^{155,259}. Schink ve ark., 142 klinik evre 1 endometrium kanseri hastada yaptıkları çalışmada tümörün <2cm olduğu hastaların %4'ünde, tümörün >2cm olduğu hastaların %15'inde ve tümörün tüm uterin kaviteyi doldurduğu hastaların %35'inde lenf nodu metastazı saptamışlardır. Bu çalışmadaki en dikkat çekici bulgu evre 1b grade 2 hastalarda saptanmıştır. Evre 1b grade 2 olarak saptanan 30 hasta içerisinde tümör büyüklüğü <2 cm olan 13 hastanın hiçbirinde lenf nodu metastazı saptanmamış iken kalan 17 hastanın 3'ünde (%18) lenf nodu metastazı tespit edilmiştir ²²¹. Çalışma grubumuzda tümör büyüklükleri ve lenfadenektomi tip ve oranları tablo 15 da özetlenmiştir

Tablo 15. Çalışma grubunda tümör boyutu ve ilişkili olarak yapılan lenfadenektomi tipi

	Tümör boyutu	Lenfadenektomi yapılmayan	Pelvik lenfadenektomi	Pelvik-Paraaortik lenfadenektomi	Lenf nodu metastazı
Radyoterapi verilmeyen grup n=23	≤2 cm (n=12)	6	5	1	0
	>2 cm (n=11)	0	0	11	0
Radyoterapi verilen grup n=59	≤2 cm (n=29)	10	16	3	0
	>2 cm (n=30)	2	5	23	0
Toplam (n=82)		18	26	38	0

Buna göre çalışma grubundaki hastalar arasında tümör boyutu >2 cm olan hastaların (n=41) %4,8'ine lenfadenektomi yapılmamış, %12,1'ine sadece pelvik lenfadenektomi yapılırken %82,9 una pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapılmıştır. Düşük riskli endometrium kanserli hastalarda pelvik lenf nodu metastazının primer tümör çapı ve histolojik grade ile ilişkisi tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Pelvik lenf nodu metastazının primer tümör çapı ve histolojik grade ile olan ilişkisi

		Pozitif pelvik lenf nodu							
		Primer tümör çapı≤2 cm		Primer tümör çapı>2 cm		Histolojik grade 1		Histolojik grade 2	
Çalışma	Vaka(n)	No	%	No	%	No	%	No	%
Schink ve ark.	87	0/39	0	4/48	8	1/57	2	3/30	10
Mariani ve ark.	187	0/59	0	8/107	7	5/126	4	4/61	7
Creasman ve ark.	393	*	*	*	*	3/162	2	14/231	6
*, bilinmiyor									
Mariani A, Am J Obstet Gynecol. 2000 Jun;182(6):1506-19. 'dan alınmıştır.									

Literatürde primer tümör çapının ≤ 2 cm olduğu vakalarda lenf nodu metastazı izlenmediği belirtilmiştir ^{221,259}, çalışmamızda literatürle uyumlu sonuç bulunmuş, tümör boyutu ≤ 2 cm olan ve lenfadenektomi yapılan vakalarda lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Buna göre tümör çapı 2 cm ve altında olan ve diğer risk faktörlerini içermeyen düşük riskli evre 1 endometrium kanserli hastalara literatür eşliğinde sistemik lenfadenektomi yapılmayabilir ^{257,260,262}. Mariani ve arkadaşları ²⁶⁴ agresif lenf nodu diseksiyonunun vajinal rekürrens riskini bariz olarak etkilemediğini savunmuşlardır.

Çalışmamızın amacı erken evre düşük risk grubunda olan (myometrial invazyonu $<1/2$, histolojik grade 2 olan) hastalarda adjuvan radyoterapinin sağkalıma etkisini araştırmaktır. Öncelikle, literatür düşük riskli erken evre endometrium kanserinde postoperatif radyoterapi açısından tarandığında bu konuda fikir birliği olmasa da çoğunlukla yazarlar adjuvan radyoterapinin sağkalıma etkisinin olmadığı ancak lokal rekürrensi azalttığı yönünde fikirlerini beyan etmişlerdir. Çalışma grubumuzda erken evre endometrium kanseri olup risk faktörü içermeyen toplam 82 hasta iki gruba ayrıldı. Retrospektif yürütülen çalışmada postoperatif radyoterapi verilmeyen 23 hasta ve postoperatif adjuvan radyoterapi alan 59 hasta lokal rekürrens, uzak metastaz ve sağkalım açısından incelendi. FIGO evre 1 endometrium kanseri için adjuvan radyoterapi 10 yıl öncesine dek jinekolojik onkolojinin tartışma konularından birisi idi. 2000'li yıllarda pelvik radyoterapinin lokal kontrolü sağlamak açısından son derece etkin olduğunu gösteren PORTEC çalışmasının sonuçları yayınlandı. Ayrıca bu

çalışmada radyoterapinin daha önce ışın almamış hastalardaki lokal rekürrenslerin kurtarma tedavisinde çok etkili olduğu bulundu ¹⁹¹. Cerrahi olarak evrenlenmiş uterus korpusa sınırlı endometrial kanseri olan hastalar rekürrens açısından düşük risk taşırlar ve bu rekürrenslerin büyük çoğunluğu radyoterapi ile tedavi edilebilir ¹⁸⁹. PORTEC çalışmasında radyoterapi verilen grup ile kontrol grubu lokal-rejyonel relapslar açısından kıyaslandığında radyoterapi grubunda lokal nüks oranının %4, kontrol grubunda bu oranın %15 olduğu bulundu (p<0.0001). Çalışma sonucunda pelvik radyoterapinin yan etkileri açısından sadece rekürrens açısından yüksek riskli hastalara verilmesi gerektiği, düşük risk grubundaki hastalara postoperatif adjuvan radyoterapinin verilmemesi gerektiği vurgulandı. Çalışma sonuçlarında lokal rekürrens açısından istatistiksel olarak anlamlı olan farkın sağkalım açısından farksız olduğu da belirtildi. Radyoterapi verilen grup ile kontrol grubu arasında sağkalım açısından fark bulunamadı. Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun (GOG-99) 2004 yılında yayınladığı çalışmasında rekürrens açısından hasta risk grupları histolojik grade 2 veya 3, lenfovasküler saha invazyonu varlığı, dış 1/3 myometrial invazyon varlığına göre yüksek-orta risk gruplarına ayrıldı. Yüksek orta risk grubu

1. 70 yaş üstünde ve risk faktörlerinden 1 veya daha fazlası
2. 50-70 yaş arası 2 veya daha fazla risk faktörü varlığı
3. 50 yaş altında 3 risk faktörü varlığı

olarak tanımlandı. Lenfovasküler saha invazyonunun PORTEC çalışmasında uzak metastaz için bir risk faktörü olarak belirtilmesi, GOG-99 çalışmasında ise lokal rekürrens için bir risk faktörü olarak belirtilmesi dışında iki çalışmanın lokal rekürrens ve sağkalım oranları benzerdi. Her iki çalışma sonucunda özellikle yüksek risk grubundaki hastalar için postoperatif radyoterapinin sağkalıma etkisi olmasa da lokal rekürrensi azalttığı bulundu.

Bir çok çalışmada tanı ile rekürrens arası sürenin 15-17 ay olduğu bulunmuştur ^{232,233,248,262}. Pai ve arkadaşları median intervali 24 ay olarak tespit etmişlerdir ²⁶³.

Çalışmamızda endometrioid tip endometrial adenokanser tanılı, FIGO evre 1a olan ve histolojik grade'i 2 olan 82 hasta retrospektif incelendiğinde rekürrens radyoterapi verilen grupta (n=59) 1 hastada izlenirken (%1.7), kontrol grubunda (n=23) rekürrens yine 1 hastada izlendi (%4.3). İki grup arasında rekürrens

açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.485$) ve oranlar literatürden daha düşüktü. PORTEC-1 çalışmasında adjuvan radyoterapi verilmeyen hastalarda rekürrens oranı yaklaşık %19 olarak bulundu ve rükerrenslerin çok büyük bir kısmının vajinada olduğu tespit edildi. Bu yüzden yazarlar vajinal relapsların önlenmesinde eksternal pelvik ışınlama ile kıyasla vajinal brakiterapinin minimal yan etki ve daha iyi hayat kalitesi sunacağından uterusu sınırlı hastalığı olanlarda daha etkin olduğunu savunmuşlardır. Mariani ve arkadaşlarının evre 1 endometrial kanserli hastalarda vajinal relapsın tahmini göstergeleri üzerine yaptıkları çalışmanın sonucunda, vajinal relaps için en güçlü göstergelerin tümörün histolojik grade'inin 3 olması ve lenfovasküler saha invazyonunun pozitif olması olarak belirtmişlerdir ²⁶⁴ ancak Desrosiers ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lenfovasküler saha invazyonunun evre 1 endometrioid endometrium kanserinde vaginal relapsın göstergesi olmadığını belirtmişlerdir ²⁶⁵. Evre 1 endometrium kanserinde adjuvan radyoterapinin kullanımı konusunda Kong ve arkadaşları ²⁶⁶ pelvik radyoterapinin lokal rekürrensleri azalttığı fakat genel sağkalıma ve uzak metastazlara etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Çalışma grubumuzdaki hastalar uzak metastazlar açısından incelendiğinde radyoterapi grubunda ($n=59$) toplam 4 hastada (%6.8) uzak metastaz saptanmış ve bu hastalardan 1 tanesi metastaza bağlı ex olmuştur. Kontrol grubunda ($n=23$) ise 1 hastada uzak metastaz saptanmıştır (%4.3), her iki grup arasında uzak metastaz açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p=1,000$). Evre 1 endometrioid tip endometrium kanseri için ekstrauterin metastaz risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada Chan ve arkadaşları ²⁶⁷ evre 1 endometrium kanserinin yaklaşık %15 olan ekstrauterin yayılımında genç yaş ve erken evrenin artmış sağkalım için bariz prognostik faktörler olduğunu bulmuşlardır.

Hastalar sağkalım açısından incelendiğinde radyoterapi grubunda sağkalım süresi 81.5 ± 37.5 ay olarak hesaplanırken kontrol grubunda bu süre 83.6 ± 38.7 aydı ve arada istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p=0.828$).

Erken evre endometrium kanserinde nasıl ve ne zaman adjuvan radyoterapi verilmesi gerektiği hala tartışmalıdır. 2000'li yıllara dek myometrial invazyonu $\frac{1}{2}$ den az olan erken evre endometrium kanserinde vaginal brakiterapi uygulanması gerektiği, myometrial invazyonu $\frac{1}{2}$ den fazla olanlara ise eksternal ve vajinal radyoterapi uygulanması gerektiği savunuldu. Gerek PORTEC-1

gerekse de GOG-99 çalışmalarında endometrium kanseri için postoperatif ERT'nin sağkalım ve uzak metastaza etkisinin olmadığı belirtilirken vaginal rekürrenslerde kurtarma tedavisi ile sağkalımın artırılabilceği savunulmuştur ^{196,214}. Düşük riskli erken evre endometrium kanserinin tedavisinde hedef, tedavi morbiditesini azaltırken yüksek sağkalım oranlarından ödün vermemektir ²⁶⁸. Düşük risk grubunda (myometrial invazyonun <1/2 olduğu, grade I-II tümörler) rekürrenslerin büyük kısmı vajinada görülürler bu yüzden bu hastalara postoperatif vaginal brakiterapi uygulaması tercih edilebilir. Erken evre düşük risk grubundaki endometrium kanserinde postoperatif eksternal radyoterapi uygulaması sağkalımı artırmayacak aynı zamanda radyasyon toksisitesine neden olabilecektir. Cochrane database'inde bu konuda, bir lokal rekürrensi önlemek için 16.7 hastaya (NNT= number needed to treat) radyoterapi verilmesi gerektiği belirtilirken, postoperatif radyoterapinin ölüm riskini azaltmadığı ve ERT'den toksisite nedeniyle erken evre düşük risk grubundaki hastalarda kaçınılması gerektiği bildirilmiştir.

6. Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda literatürü destekler şekilde FIGO evre 1a histolojik grade'i 2 olan hastalarda postoperatif radyoterapinin sağkalıma etkisinin olmadığı (p=0.828) sonucuna ulaştık. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda erken evre endometrium kanserinde tedavi ile ilişkili morbidite riskini azaltmak ve hastalıksız sağkalımı artırmak amacıyla postoperatif radyoterapinin, lokal rekürrens açısından yüksek risk taşıyan (%15 veya daha fazla olan) hastalarla sınırlandırılması gerektiği belirtilmiştir.

Düşük risk grubundaki (evre IA ve IB grade 1-2) hastalara lenfadenektomi ve adjuvan radyoterapi endike değildir. Primer cerrahiyi takiben (TAH-BSO) hastalar takipte kalmalı ve vaginal relaps gelişen hastalarda kurtarma tedavisi için radyoterapinin çok etkili bir tedavi modalitesi olduğu unutulmamalıdır ²⁶⁹.

Çalışma grubumuzdaki hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte literatürle benzer sonuçlar elde ettik. Gelecekte bu konu ile ilgili yapılacak randomize kontrollü çalışmalar bu konuya büyük katkı sağlayacaktır.

7. Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:212.
3. DiSaia PJ, Creasman WT (2002) *Clinical gynecologic oncology*, 6th edn. St. Louis, Mosby
4. Crum CP. The female genital tract. In: *Kumar, Abbas, Fausto. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed, China: Elsevier Saunders 2005; 1059-1117.
5. Endometrial Cancer, National Cancer Institute (Bethesda) 2010. (<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/endometrial>)
6. Cancer Facts and Figures 2010 American Cancer Society (Atlanta), 2010. (<http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerFactsFigures/cancer-facts-and-figures-2010>)
7. <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
8. Arem H, Irwin M, Zhou Y, Lu L, Risch H, Yu H. Physical activity and endometrial cancer in a population-based case-control study. *Cancer Causes & Control: CCC* [serial online]. February 2011;22(2):219-226. Available from: MEDLINE with Full Text, Ipswich, MA. Accessed April 12, 2012
9. <http://ketem.org/istatistik.php>
10. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al: Surgical staging in endometrial cancer: Clinical-pathological findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984, 63:825-832.
11. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, et al: Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985, 151:1009-1015.
12. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103
13. Aksu MF: Jinekolojik Kanserlerin Epidemiyolojisi. In: Atasü T, Aydın K, (eds.) *Jinekolojik Onkoloji*, ikinci baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 1999, 28-34.
14. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on December 12, 2011).

15. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1317.
16. Barakat RR, Park RC, Grigsby PW, et al. Corpus: Epithelial Tumors. In: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 2nd, Hoskins WH, Perez CA, Young RC (Eds), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997. p.859.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice: Tamoxifen and endometrial Cancer. Committee opinion 232. ACOG 2000; Washington, DC.
18. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1213.
19. Schiff I, Sela HK, Cramer D, et al. Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fertil Steril* 1982; 37:79.
20. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009
21. Chu J, Schweid AI, Weiss NS. Survival among women with endometrial cancer: a comparison of estrogen users and nonusers. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:569.
22. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985; 313:969.
23. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293:1164.
24. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, et al. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991; 338:274.
25. Furness S, University of Manchester, Manchester England, personal communication regarding unpublished data from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial, 2009.
26. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94:256.
27. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1739.
28. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348:618.

29. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, et al. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001; 97:855.
30. Goldstein SR. The effect of SERMs on the endometrium. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 949:237.
31. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2011.
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378:771.
33. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, et al. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001; 97:855.
34. Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1475.
36. Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, et al. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1158.
37. North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011; 18:732.
38. Myung SK, Ju W, Choi HJ, et al. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG* 2009; 116:1697.
39. Unfer V, Casini ML, Costabile L, et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82:145.
40. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569.
41. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143:1195.
42. Berek JS, Hacker NF. Nonepithelial ovarian and fallopian tube cancers. In: *Practical Gynecologic Oncology*, 3rd, Berek JS, Hacker NF (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000. p.539.

43. Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55:231.
44. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105:575.
45. Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, et al. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome? *J Clin Oncol* 2005; 23:4609.
46. Lucenteforte E, Talamini R, Montella M, et al. Family history of cancer and the risk of endometrial cancer. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18:95.
47. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358.
48. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 104:7.
49. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, et al. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:1097.
50. Hornreich G, Beller U, Lavie O, et al. Is uterine serous papillary carcinoma a BRCA1-related disease? Case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999; 75:300.
51. Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010; 139:1927.
52. Bandera EV, Kushi LH, Moore DF, et al. Consumption of animal foods and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2007; 18:967.
53. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 99:434.
54. Sun Q, Xu L, Zhou B, et al. Alcohol consumption and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20:125.
55. Løchen ML, Lund E. Childbearing and mortality from cancer of the corpus uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:373.
56. Parazzini F, Pelucchi C, Talamini R, et al. Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19:428.
57. Venn A, Watson L, Bruinsma F, et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999; 354:1586.

58. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003; 104:669.
59. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006; 106:2376.
60. Hale GE, Hughes CL, Cline JM. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal "window of risk," and isoflavones. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3.
61. Gehrig PA, Bae-Jump VL, Boggess JF, et al. Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94:208.
62. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:23.
63. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:R263.
64. Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med* 1996; 41:428.
65. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:651.
66. Zhou B, Yang L, Sun Q, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121:501.
67. Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer* 2010; 103:933.
68. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132:3456S.
69. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, et al. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:130.
70. Tang NP, Li H, Qiu YL, et al. Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:605.e1.
71. McCullough ML, Bandera EV, Moore DF, Kushi LH. Vitamin D and calcium intake in relation to risk of endometrial cancer: a systematic review of the literature. *Prev Med* 2008; 46:298.
72. Atasü T, Şahmay S: Uterusun malign hastalıkları. *Jinekoloji*, 2. baskı, İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2001; 299-322.

73. Ferenczy A, Gelfand MM. Hyperplasia versus eoplasia: two tracts for endometrium. *Contemp. Obstet. Gynecol.* 1986; 28:79-86
74. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris PJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403-12
75. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-diferantiated carcinoma. *Cancer* 1982; 338:2547-59.
76. Karamürsel BS, Güven S, Tulunay G et al: Which surgical procedure for patients with atypical endometrial hyperplasia? *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15: 127-131
77. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006; 24:4783.
78. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982; 49:1511.
79. Murphy KT, Rotmensch J, Yamada SD, Mundt AJ. Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:1272.
80. Cirisano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77:55.
81. Williams KE, Waters ED, Woolas RP, et al. Mixed serous-endometrioid carcinoma of the uterus: pathologic and cytopathologic analysis of a high-risk endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4:7.
82. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2334.
83. Mutter GL, Baak JP, Fitzgerald JT, et al. Global expression changes of constitutive and hormonally regulated genes during endometrial neoplastic transformation. *Gynecol Oncol* 2001; 83:177.
84. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000; 13:295.
85. Lax SF, Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997; 81:228.

86. Zhou XC, Dowdy SC, Podratz KC, Jiang SW. Epigenetic considerations for endometrial cancer prevention, diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol* 2007; 107:143.
87. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997; 386:761, 763.
88. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:924.
89. Mutter GL, Ince TA, Baak JP, et al. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res* 2001; 61:4311.
90. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491.
91. Baergen RN, Warren CD, Isacson C, Ellenson LH. Early uterine serous carcinoma: clonal origin of extrauterine disease. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20:214.
92. Khalifa MA, Mannel RS, Haraway SD, et al. Expression of EGFR, HER-2/neu, P53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 1994; 53:84.
93. Peiró G, Mayr D, Hillemanns P, et al. Analysis of HER-2/neu amplification in endometrial carcinoma by chromogenic in situ hybridization. Correlation with fluorescence in situ hybridization, HER-2/neu, p53 and Ki-67 protein expression, and outcome. *Mod Pathol* 2004; 17:227.
94. Niikura H, Sasano H, Kaga K, et al. Expression of epidermal growth factor family proteins and epidermal growth factor receptor in human endometrium. *Hum Pathol* 1996; 27:282.
95. Kounelis S, Kapranos N, Kouri E, et al. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2000; 13:379.
96. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:413.
97. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, et al. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85:145.
98. Espindola D, Kennedy KA, Fischer EG. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34:717.
99. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:678.e1.

100. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. American College of Obstetricians and Gynecologists.. ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72:263.
101. Hall DA, Yoder IC. Ultrasound Evaluation of the Uterus. In: Callen PW (ed.) *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 3rd edition, WB Saunders, USA, 1997; 673-705.
102. DiSaia Bourne TH, Campbell S, Ster CV. Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis. *Gynecol Oncol* 1991; 40:253.
103. Hamper UM, Sheth S, Abbas FM, et al. Transvaginal color Doppler sonography of adnexal masses: Differences in blood flow impedance in benign and malignant lesions. 1993; 160:1225-8
104. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal USG and colour blood flow imaging. *Br Med J* 1993; 306:1025-9
105. Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR et al. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174:1327-1334.
106. Bernard JP, Lecuru F, Darles C et al. Saline contrast sonohysterography as firstline investigation for women with uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997; 10:121-125.
107. Guven MA, Bese T, Demirkiran F. Comparison of hydrosonography and transvaginal ultrasonography in the detection of intracavitary pathologies in women with abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Cancer*, 2004; 14:57-63.
108. Hricak H. Use of gadolinium in MRI of the pelvis. In: Goodng CA (ed.) *Diagnostic radiology 1990*. San Fransisco: Radiology Research and Education Foundation UCSF
109. Kösebay D, Arvas M. Endometriyum Karsinomu. Atasü T, Aydınli K (eds.) *Jinekolojik Onkoloji*, ikinci baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık, 346-365, 1999
110. Numan F. Jinekolojik onkolojide görüntüleme yöntemleri, *Jinekolojik Onkoloji Atasü-Aydınlı*. 1. baskı. Logos Yayıncılık.1996; 199-130.
111. Hacker NF. Uterine Cancer. In: Berek JS, Hacker NF (eds.) *Practical Gynecologic Oncology*, 1st edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1989; 285-326
112. Clark TJ, Mann CH, Shah N et al. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *Br J Obstet Gynaecol*. 2002; 109: 313-321.
113. Farrell T, Jones N, Owen P et al. The significance of an ‘insufficient’ Pipelle sample in the investigation of post-menopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol*

Scand. 1999; 78:810-812.

114. Stovall TG., Phthppulos GJ, Poston WM et al. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991; 77:9-54.

115. Lo KW, Yuen PM. The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2000; 7(3):381-5.

116. Obermair A, Geramou M, Gucer F et al. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence a peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following D&C versus hysteroscopy and D&C. *Cancer.* 2000; 88(1):139-43.

117. Zerbe MJ, Zhang J, Bristow RE et al. Retrograde seeding of malignant cells during hysteroscopy in presumed early endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000; 79(1):55-8.

118. Yazbeck C, Dhainaut C, Batallan A et al. Diagnostic hysteroscopy and risk of peritoneal dissemination of tumor cells. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005; 33(4):247-52.

119. Revel A, Tsafirir A, Anteby SO et al. Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cells? *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(4):280-4.

120. Vuento MH, Pirhonen JP, Maekinen JI et al. Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography. *Br J Obstet Gynaecol,* 1999; 106:14-20.

121. Pickel H. Endometrial cancer. In Burghardt E. *Surgical Gynecol Oncol* Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 334, 1993.

122. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002; 86:28.

123. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1328.

124. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1265.

125. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212:711.

126. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health* 2008; 8:8.

127. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *Eur Radiol* 2009; 19:1529.
128. International Federation of Obstetrics and Gynecology: Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Int J Gynaecol Obstet* 1971; 9:172-80.
129. American Joint Committee on Cancer. Corpus Uteri. In: *AJCC Staging Manual*, 7th, Springer, New York 2010. p.403.
130. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209.
131. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:103.
132. Franchi M, Ghezzi F, Melpignano M, et al. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76:357.
133. Fanning J, Tsukada Y, Piver MS. Intraoperative frozen section diagnosis of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37:47.
134. Quinlivan JA, Petersen RW, Nicklin JL. Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. *BJOG* 2001; 108:798.
135. Kwon JS, Francis JA, Qiu F, et al. When is a pathology review indicated in endometrial cancer? *Obstet Gynecol* 2007; 110:1224.
136. Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60:2035.
137. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63:825.
138. Christopherson WM, Connely PJ, Aberhasky RC. Carcinoma of the endometrium: An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage 2 disease. *Cancer* 1983; 51:1705-1709
139. Nilson PA, Koller O. Carcinoma of the endometrium in Norway 1957-1960 with special reference to treatment results. *Am J Obstet Gynecol* 1969, 105:1099-1109
140. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW et al. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage 1 adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol*. 1991; 78:63-69
141. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA. Evaluation of unfavorable histologic

subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:418-426.

142. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage 1 and 2 carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1991; 40:55-65.

143. Bucy GS, Mendenhall WM, Morgan LS, Chafe WE, Wilkinson EJ, Marcus RB Jr, Million RR. Clinical stage I and II endometrial carcinoma treated with surgery and/or radiation therapy: analysis of prognostic and treatment-related factors. *Gynecol Oncol.* 1989 Jun;33(3):290-5.

144. Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N et al. Reassessment of myometrial invasion in related factors. *Gynecol Oncol.* 1989; 33:290-295

145. Morimura Y, Soeda S, Hashimoto T, et al. The value of pre-operative diagnostic procedures for cervical involvement in uterine corpus carcinoma. *Fukushima J Med Sci* 2000, Dec;46(1-2):1-11.

146. COSA-NZ-UK ENDOMETRIAL CANCER STUDY GROUPS. Pelvic lymphadenectomy in high risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6:102-7

147. Toki T, Oka K, Nakayama K, Oguchi O, Fujii S. A comparative study of pre-operative procedures to assess cervical invasion by endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1998, May;105(5):512-6.

148. Kietlinska Z, Stelmachow J, ntczak-Judycka A, Timorek A, Sawicki W, Tyminska B. Fractional curettage, hysteroscopy and imaging techniques: transvaginal sonography (TVS), magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) in the diagnosis of cervical canal involvement in cases of endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19(6):561-4.

149. Boronow RC: Surgical staging of endometrial cancer: Evolution, evaluation, and responsible challenge. A personal perspective. *Gynecol Oncol* 1997; 66:179-189.

150. Lurain JR. The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1992; 46:143-144

151. Creasman WT, DiSaia PJ, Blessing J et al. Prognostic significance of peritoneal cytology in patients with endometrial cancer and preliminary data concerning therapy with intraperitoneal radiopharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 141:921-929

152. Kadar N, Hamesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol. Oncol.* 1992; 46,145-149.

153. Hanson MB, Van Nagell JR, Powell DE et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage 1 endometrial cancer. *Cancer* 1985,

154. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 1:105-43.

155. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS et al. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991; 67:2791-2794

156. Martin JD, Hahnel R, McCartney AJ et al. The effect of estrogen receptor status on survival in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:322-324.

157. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS et al. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986; 67:463-467

158. Creasman WT. Malignant tumors of the uterine corpus. In: Rock JA, Jones HW III (eds.) *Te Linde's Operative Gynecology*, 9th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, 1445-1486.

159. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:924-930.

160. Lacey JV Jr, Mutter GL, Ronnett BM et al. PTEN expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma. *Cancer Res*. 2008; 68(14):6014-20

161. Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D et al. The prognostic value of PTEN, p53 and beta-catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17(3):697-704

162. Santala M, Talvensaari-Mattila A. DNA ploidy is an independent prognostic indicator of overall survival in stage I endometrial endometrioid carcinoma. *Anticancer Res*. 2003; 23(6D):5191-6.

163. Britton L, Wilson T, Gaffey T et al. Flow cytometric DNA analysis of stage I endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34:317-322.

164. Garzett GG, Ciavattini A, Goteri G et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunoreactivity in stage I endometrial carcinoma: a new prognostic factor *International Journal of Gynecological Cancer* 2002; 6(3):186-192

165. Berchuck A, Rodriguez G, Keeney RB et al. Overexpression of HER-2/neu in endometrial cancer is associated with advanced-stage disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:15-21.

166. Prat J, Oliva E, Lerma E et al. Uterine papillary serous adenocarcinoma: A 10-case study of p53 and c-erbB-2 expression and DNA content. *Cancer* 1994; 74:1778-1783.

167. Silverman MB, Roche PC, Kho RM et al: Molecular and cytogenetic pretreatment risk assessment in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77:1-7.
168. Fujimoto I, Shimizu Y, Hirai Y et al. Studies on ras oncogene activation in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1993; 48(2):196-202.
- 169 Erdem O, Erdem M, Dursum A et al: Angiogenesis, p53, and bcl-2 expression as prognostic indicators in endometrial cancer: Comparison with traditional clinicopathological variables. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22:254-260.
170. Susini T, Massi G, Amunni G, et al. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol* 2005; 96:362.
171. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:763.
172. Palomba S, Falbo A, Mocciaro R, et al. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol* 2009; 112:415.
173. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009; 27:5331.
174. Fanning J, Hossler C. Laparoscopic conversion rate for uterine cancer surgical staging. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1354.
175. 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; 109:11.
176. Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Analysis of morbidity in patients with endometrial cancer: is there a commitment to offer laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2005; 97:4.
177. Gaia G, Holloway RW, Santoro L, et al. Robotic-assisted hysterectomy for endometrial cancer compared with traditional laparoscopic and laparotomy approaches: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1422.
178. Lewis BV, Stallworthy JA, Cowdell R. Adenocarcinoma of the body the uterus, *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1970;77:343-348.
179. Jones HWIII. Treatment of adenocarcinoma of endometrium. *Obstet Gynecol Surv* 1975;30:147-169
180. Zerbe MJ, Bristow R, Crumrine FC, et al. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:67-70.

181. Landgren R, Fletcher G, Delclos L, et al. Irradiation of endometrial cancer in patients with medical contraindication to surgery or with unresectable lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1976;126:148-154
182. Abayomi O, Tak W, Emami B, et al. Treatment of endometrial carcinoma with radiation therapy alone. *Cancer* 1982;49:2466-2469
183. Patanaphan V, Salazar O, Chougule P. What can be expected when radiation therapy becomes the only curative alternative for endometrial cancer? *Cancer* 1985;55:1462-1467.
184. Wang M, Hussey D, Vigliotti A, et al. Inoperable adenocarcinoma of endometrium: radiation therapy. *Radiology* 1987;165:561-565
185. Grigsby P, Kuske R, Perez C, et al. Medically inoperable stage I adenocarcinoma of endometrium treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:483-488
186. Kupelian PA, Eifel PJ, tornos C, et al. Treatment of endometrial carcinoma with radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:817-824.
187. Eifel PJ, Ross J, Hendrickson M, et al. Adenocarcinoma of the endometrium. Analysis of 256 cases with disease limited to the uterine corpus: treatment comparisons. *Cancer* 1983; 52:1026.
188. Orr JW Jr, Holimon JL, Orr PF. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:777.
189. Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ, et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol* 2002; 84:194.
190. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:744-751
191. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000; 355:1404.
192. Martin-Hirsch P L, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001040.
193. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on October 13, 2011).
194. Nag S, Erickson B, Parikh S, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:779.

195. Plaxe SC, Saltzstein SL. Impact of ethnicity on the incidence of high-risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 65:8.
196. 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; 56:419.
197. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:1692.
198. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:3547.
199. Carey MS, O'Connell GJ, Johanson CR, et al. Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1995; 57:138.
200. Elliott P, Green D, Coates A, et al. The efficacy of postoperative vaginal irradiation in preventing vaginal recurrence in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4:84.
201. Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, et al. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *JAMA* 2006; 295:389.
202. Macdonald OK, Sause WT, Lee RJ, et al. Adjuvant radiotherapy and survival outcomes in early-stage endometrial cancer: a multi-institutional analysis of 608 women. *Gynecol Oncol* 2006; 103:661.
203. Ramondetta LM, Burke TW, Broaddus R, Jhingran A: Treatment of Endometrial Cancer. In: Eifel PJ, Gershenson DM, Kavanagh JJ, Silva EG (eds) *Gynecologic Cancer, M.D. Anderson Cancer Care Series*, Springer 2006 148-174
204. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375:816.
205. Jolly S, Vargas C, Kumar T, et al. Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97:887.
206. Solhjem MC, Petersen IA, Haddock MG. Vaginal brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical stage I endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1379.
207. Becker M, Malafy T, Bossart M, et al. Quality of life and sexual functioning in endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2011; 121:169.

208. Lotocki J, Copeland LJ, DePetrillo AD, et al. Stage I endometrial adenocarcinoma: treatment results in 835 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:141-145
209. Piver MS, Yazigi R, Blumenson L, et al. A prospective trial comparing hysterectomy, hysterectomy plus vaginal radium and uterine radium plus hysterectomy in stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1979;54:85-89
210. Piver MS, Hempling RE. A prospective trial of postoperative vaginal radium/cesium for grade I-2 less than 50% myometrial invasion and pelvic irradiation therapy for grade 3 or deep myometrial invasion in surgical stage I endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1990;66:1133-1138
211. Peschel RE, Healey GA, Smith RJ, et al. High dose rate remote afterloading for endometrial cancer. *Endocure Hypertherm Oncol* 1989;5:209-214
212. Aalders, J Abeler V, Kolstad P, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1980;56:419-426
213. Roberts JA, Brunetto VL, Keys HM, et al. A phase III randomized study of surgery versus surgery plus adjuvant radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;68:135.
214. Creutzberg CL, vanPatten WLJ, Kopar PCM, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicenter randomized trial. *Lancet* 2000;355:1404-1411
215. Potish RA, Twigggs LB, Adcock LL, et al. Para-aortic lymph node radiotherapy in cancer of the uterine corpus. *Obstet Gynecol* 1985;65:251-256.
216. Rose PG, Cha SD, Tak WK, et al. Radiation therapy for surgically proven paraaortic node metastasis in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:229-233.
217. Small W, Mahadevan A, Roland P, et al. Whole abdominal radiation in endometrial carcinoma: an analysis of toxicity, patterns of recurrence, and survival. *J Cancer* 2000;6:394-400.
218. Potish RA, Twigggs LB, Adcock LL, et al. Role of whole abdominal radiation therapy in the management of endometrial cancer; prognostic importance of factors indicating peritoneal metastases. *Gynecol Oncol* 1985;21:80-86.
219. Greer BE, Hamberger AD. Treatment of intraperitoneal metastatic adenocarcinoma of the endometrium by the whole-abdomen moving-strip technique and pelvic boost irradiation. *Gynecol Oncol* 1983;16:365-373.
220. Martinez A, Schray M, Podratz K, et al. Postoperative whole abdomino-pelvic irradiation for patients with high-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:371-377.
221. Frank AH, Tseng PC, Haffty BG, et al. Adjuvant whole abdominal radiation

in uterine papillary serous carcinoma. *Cancer* 1991;68:1516-1519.

222. Soper JT, Creasman WT, Clarke-Pearson DL, et.al. intraperitoneal chromic phosphate 32P suspension therapy of malignant peritoneal cytology in endometrial carcinoma *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:191-196

223. Piver MS, Lele SB, Gamarra M. Malignant peritoneal cytology in stage I endometrial adenocarcinoma: the effect of progesterone therapy (a preliminary report). *Eur J Gynecol Oncol* 1988;9:187-190.

224. Macdonald RR, Thorogood J, Mason MK. A randomized trial of progestogens in the primary treatment of endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:166.

225. Morrow CP, Bundy B, Homesley H, et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II. *Gynecol Oncol* 1990;36:166-171.

226. Stringer CA, Gershenson DM, Burke TW, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (PAC) for early-stage high-risk endometrial cancer: a preliminary analysis. *Gynecol Oncol* 1990;38:305-308.

227. DePalo G, Merson M, Del Vecchio M, et al. A controlled clinical study of adjuvant medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy in pathologic stage I endometrial carcinoma with myometrial invasion. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1985;4:121(abst).

228. Mannel RS, Berman ML, Walker JL, et al. Management of endometrial cancer with suspected cervical involvement. *Obstet Gynecol* 1990;75:1016-1022.

229. Bruckman JE, Bloomer WD, Marck A, et al. Stage III adenocarcinoma of the endometrium: two prognostic groups. *Gynecol Oncol* 1980;9:12-17

230. Pliskow S, Penalver M, Averette HE. Stage III and IV endometrial carcinoma: a review of 41 cases. *Gynecol Oncol* 1990;38:210-215.

231. Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, et al. Stage IV endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000;78:85-91.

232. Poulsen MG, Roberts SJ. The salvage of recurrent endometrial carcinoma in the vagina and pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:809-813.

233. Wylie J, Irwin C, Pintilie M, et al. Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:66-72.

234. Kelley RM, Baker WH. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. *N Engl J Med* 1961;264:216-222.

235. Reifenshtein EC Jr. The treatment of advanced endometrial cancer with hydroxyprogesterone caproate. *Gynecol Oncol* 1974;2:377-414.

236. Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian GD Jr, et al. Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985;66:106-110.
237. Thigpen T, Blessing J, Hatch K, et al. A randomized trial of medroxyprogesterone acetate (MPA) 200 mg versus 1000 mg daily in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Proc ASCO* 1991;10:185.
238. Ball HG, Blessing J, Leuntz S, et al. A phase II trial of Taxol in advanced and recurrent adenocarcinoma of the endometrium. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996;62:278-281.
239. Woo HL, Swenerton KD, Hoskins PJ. Taxol is active in platinum-resistant endometrial adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1996;19:290-291.
240. Fleming GF, Fowler JM, Waggoner SE, et al. Phase I trial of escalating doses of paclitaxel combined with fixed doses of cisplatin and doxorubicin in advanced endometrial cancer and other gynecologic malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001;19:1021-1029.
241. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, 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. *Gynecol Oncol* 2009; 112:543.
242. Cella D, Huang H, Homesley HD, et al. Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer: Results from GOG 184. *Gynecol Oncol* 2010; 119:538.
243. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24:36.
244. Lupe K, D'Souza DP, Kwon JS, et al. Adjuvant carboplatin and paclitaxel chemotherapy interposed with involved field radiation for advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 114:94.
245. Podczaski E, Kaminski P, Gurski K, et al. Detection and patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of "early" endometrial cancer after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1992;47:323-327.
246. Shumsky AG, Stuart GE, Brasher PM, et al. An evaluation of routine follow up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;55:229-233.
247. Berchuck A, Auspach C, Evans AC, et al. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59:20-24.
248. Reddoch JM, Burke TW, Morris M, et al. Surveillance for recurrent

- endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995;59:221-225.
249. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2159.
250. Grigsby WP, Perez CA, Kuten A et al.: Clinical stage I endometrial cancer: Results of adjuvant irradiation and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 21: 379-85.
251. Grigsby WP, Perez CA, Kuten A et al.: Clinical stage I endometrial cancer: Prognostic factors for local control and distant metastases and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 22: 905-11.
252. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, Brooks D, Creasman W, Cohen C, Runowicz C, Saslow D, Cokkinides V, Eyre H; American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin*. 2001 Jan-Feb;51(1):38-75; quiz 77-80.
253. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, Linkov F. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control*. 2010 Nov;21(11):1851-6. Epub 2010 Jul 14.
254. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50:1365.
255. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A. The AJCC cancer staging manual, 6th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2002
256. Lea Baer, A. Gabriella Wernicke, Silvia Formenti. Uterine Cancer, *Current Clinical Oncology* 2009, pp 175-192.
257. A. Mariani, M. J. Webb, G. L. Keeney, M. G. Haddock, G. Calori, and K. C. Podratz, "Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?" *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 182, no. 6, pp. 1506–1519, 2000.
258. Poulsen HK, Jacobsen M, Bertelsen K, et al. Adjuvant radiation therapy is not necessary in the management of endometrial carcinoma stage I, low-risk cases. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6:38-43.
259. Kamura T, Yahata H, Shigematsu T, Ogawa S, Amada S, Kaku T, et al. Predicting pelvic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;72:387-91
260. Hidaka T, Nakashima A, Shima T, Hasegawa T, Saito S. Systemic lymphadenectomy cannot be recommended for low-risk corpus cancer. *Obstet*

Gynecol Int. 2010;2010:490219. Epub 2010 Feb 4.

261. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, et al: Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: Report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:373-380, 1997

262. Burke TW, Heller PB, Woodward JE, Davidson SA, Hoskins WJ, Park RC. Treatment failure in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1990;75:96–101.

263. Pai HH, Souhami L, Clark BG, Roman T. Isolated vaginal recurrences in endometrial carcinoma: treatment results using high-doserate intracavitary brachytherapy and external beam radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1997;66:300–7.

264. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Haddock MG, Lesnick TG, Podratz KC. Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Jun;97(3):820-7.

265. Desrosiers L, Fadare O, Xiao ZF, Dresser K, Wang SA. Lymphovascular space invasion does not predict vaginal relapses in stage I endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Ann Diagn Pathol*. 2008 Apr;12(2):112-7. Epub 2007 Oct 24.

266. Kong A, Simera I, Collingwood M, Williams C, Kitchener H; Cochrane Gynaecological Cancer Group. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2007 Oct;18(10):1595-604. Epub 2007 Mar 7.

267. Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Stieglitz D, Husain A, Teng NN, Berek JS, Osann K, Guo H. Prognostic factors and risk of extrauterine metastases in 3867 women with grade 1 endometrioid corpus cancer.

268. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1246–55.

269. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003;89:201–9.