

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Metastatik Endometrioid Endometrial Karsinom Hastalarında Tedavi Seçeneklerinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Birol OCAK¹, Ahmet Bilgehan ŞAHİN², Candan DEMİRÖZ ABAKAY³, Seda SALİ², Bahar DAKİKİ², Gizem İŞLEK², Burcu CANER², Kemal ÖZERKAN⁴, Adem DELİGÖNÜL², Erdem ÇUBUKÇU², Türkkân EVRENSEL²

- ¹ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Bursa.
² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.
³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.
⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Endometrium kanseri (EK) gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Obezite en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Endometrium kanserleri içerisinde en sık görülen alt tip endometrioid endometrial karsinomdur (EEK). Çalışmamızda metastatik EEK hastalarının demografik ve klinikopatolojik özelliklerini, kullanılan tedavi yöntemlerinin sağ kalıma etkisini incelemeyi amaçladık. Hastaların medyan yaşı 58 (39,4-81,9) idi. On altı hastanın hastaneye başvuru şikayeti vajinal kanamaydı. Medyan takip süresi 43 (0,2-104,3) aydı. Hastaların medyan progresyonsuz sağkalım (PS) süresi 39,9 ay (%95 güven aralığı (GA): 35,0-79,1), medyan genel sağkalım (GS) süresi 59,1 ay (%95 GA: 39,1-80,8) saptandı. Kemoradyoterapi alan hastaların PS ve GS süresi sadece kemoterapi ile tedavi edilen hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu (log-rank testi, PS için p=0,012, GS için p=0,015). Çalışmamız metastatik evrede seçilmiş hasta grubunda kemoradyoterapinin tercih edilebileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Endometrioid endometrial karsinom. Metastaz. Kemoterapi. Kemoradyoterapi. Sağkalım.

The Effect of Treatment Options on Survival in Patients with Metastatic Endometrioid Endometrial Carcinoma

ABSTRACT

Endometrial cancer (EC) is the most common gynecological malignancy in developed countries. Obesity is known as the major risk factor for endometrial cancer. The most common subtype of endometrial cancer is endometrioid endometrial carcinoma (EEC). Our study aims to investigate the demographic and clinicopathological characteristics of metastatic EEC patients and the effect of treatments on survival. The median age of the patients was 58 (39.4-81.9) years. Sixteen patients presented with abnormal vaginal bleeding. The median follow-up time was 43 (0.2-104.3) months. The median progression-free survival (PFS) was 39.9 months (95% confidence interval (CI): 35.0-79.1), and the median overall survival (OS) was 59.1 months (95% CI: 39.1-80.8). Patients receiving chemoradiotherapy had significantly longer PFS and OS than patients treated with chemotherapy alone (log-rank test, p=0.012 for PFS, p=0.015 for OS). Our study supports that chemoradiotherapy might be a treatment option for selected patient groups in the metastatic stage.

Key Words: Endometrioid endometrial carcinoma. Metastasis. Chemotherapy. Chemoradiotherapy. Survival.

Geliş Tarihi:

Kabul Tarihi:

Dr. Birol OCAK
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği, Bursa.
Tel: (0224) 295 50 00
E-posta: birol08ocak@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Birol OCAK: 0000-0001-7537-1699
Ahmet Bilgehan ŞAHİN: 0000-0002-7846-0870
Candan DEMİRÖZ ABAKAY: 0000-0001-5380-5898
Seda SALİ: 0000-0001-8575-5477
Bahar DAKİKİ: 0000-0001-9255-2475
Gizem İŞLEK: 0000-0003-4851-7036
Burcu CANER: 0000-0003-1591-3323
Kemal ÖZERKAN: 0000-0003-1460-6524
Adem DELİGÖNÜL: 0000-0002-3669-6391
Erdem ÇUBUKÇU: 0000-0002-0070-0889
Türkkân EVRENSEL: 0000-0002-9732-5340

Endometrium kanseri (EK) GLOBACAN 2020 istatistiklerine göre dünya genelinde serviks kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir¹. Tanı anında hastaların medyan yaşı genellikle elli yaşından büyüktür². EK için obezite, erken menarş, geç menopoz, nulliparite, polikistik over sendromu, tamoksifen kullanımı, hiperinsülinemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom yaygın risk faktörleri arasında yer alır³⁻⁵. Obezite en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir⁶. EK hastalarında en sık görülen semptom anormal uterin kanamadır⁷. Endometrium kanserleri içerisinde en sık görülen alt tip %75-80 oranında endometrioid endometrial karsinomdur (EEK)⁸. EK hastaların yaklaşık %16'sı lokal ileri veya metastatik evrede tanı alır⁹. Dunton ve arkadaşlarının¹⁰ yaptığı çalışmada tanı

anı EK hastaları arasında metastatik EEK hastaları %3 oranında görülmektedir. EK hastalarının beş yıllık sağkalım oranları lokal ileri hastalarda yaklaşık %68 ve metastatik hastalıkta %17'dir¹¹. European Society for Medical Oncology (ESMO) EK kılavuzu performansı iyi olan metastatik hastalara palyatif cerrahi önermektedir¹².

Lokal ileri EK hastalarında sistemik kemoterapinin pelvik radyoterapiye kıyasla daha iyi sağkalım sonuçları sağladığı gösterilmiştir¹³. Bununla birlikte, tek başına kemoterapi ile pelvik relaps oranlarının %18-47 olduğu bildirilmiştir¹³⁻¹⁵. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzu lokal ileri ve metastatik EEK hastaları için sistemik kemoterapi ± eksternal radyoterapi ± vajinal brakiterapi önermektedir¹⁶.

Çalışmamızda metastatik EEK hastalarının demografik ve klinikopatolojik özelliklerini, kullanılan tedavi yöntemlerinin sağ kalıma etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 2010-2018 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda patolojik olarak metastatik EEK tanısı alan 18 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, ameliyat şekilleri, histopatolojik özellikleri, aldığı tedaviler, tedavi yan etkileri ve tedavi seçeneklerinin sağkalıma etkisi hastane elektronik sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi. On sekiz yaşın altında, endometrioid histopatolojiye sahip olmayan, dosyasında klinik verileri eksik, uygun cerrahi prosedür uygulanamayan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastalara total abdominal histerektomi bilateral salpingo-ooforektomi (TAH BSO) ve metastazektomi için uygun hastalara metastazektomi ameliyatı yapıldı. Eksternal radyoterapi primer operasyon loju ve pelvik lenf nodları hedef volüm olacak şekilde 1,8 gray (Gy)/fraksiyon (fx)'den toplam 45-50 Gy planlandı. Brakiterapi 6-7 Gy/fx olmak üzere 18-21 Gy dozda verildi. Takiplerinde kranial ve kemik metastazı gelişen hastalarda 2,5-3 Gy/fx'den total 30-40 Gy palyatif radyoterapi uygulandı. Hastalara kemoterapi olarak karboplatin (AUC: 5-6), paklitaksel 175 mg/m² başlandı ve 21 günde bir intravenöz verildi. Hastalarda tercih edilen tedavi cerrahi sonrasında 4-8 hafta içinde başlandı.

Çalışmamızın etik kurul onayı 3 Mart 2021 tarihinde 2021-5/26 karar numarası ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Progresyonsuz sağkalım (PS) cerrahinin uygulanmasından tümörün nüksetmesine veya ölüme

kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım (GS), tanı anından itibaren herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Biyoistatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler dağılımına göre ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değerlerle ifade edildi; kategorik değişkenler frekans ve karşılık gelen yüzde değerleri ile ifade edildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapıldı. Gruplar arasındaki sağkalım analizi için log-rank testi kullanıldı. IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. Veriler, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı ile analiz edildi. Tüm istatistiksel analizlerde p<0,05 sonuçlar için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların klinikopatolojik özellikleri Tablo I'de yer almaktadır. Hastaların medyan yaşı 58 (39,4-81,9) idi. On altı hastanın hastaneye başvuru şikayeti vajinal kanamaydı. Yedi hastada tanı anı Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru 0 idi. Sekiz hastada diabetes mellitus öyküsü vardı. On beş hasta menopoz sonrası tanı almış olup sadece 3 hasta nullipardı. Tüm hastalara TAH BSO yapıldı. Tanı anı hastaların metastaz yerleri ve tedavi yönetimleri Tablo II'de yer almaktadır. On üç hastada peritoneal, 4 hastada bağırsak, 4 hastada kemik, 2 hastada karaciğer, 1 hastada mesane, 1 hastada akciğer, 1 hastada kranial metastaz tespit edildi. Postoperatif dönemde 8 hasta komorbiditeleri nedeniyle tedavi görmedi. Dört hasta kemoterapi ile, 6 hasta kemoradyoterapi ile tedavi edildi. Hastaların medyan kemoterapi sayısı 4 kür (0-6) tespit edildi. Medyan takip süresi 43 (0,2-104,3) aydı. Hastaların medyan PS'si 39,9 ay (%95 güven aralığı (GA): 35,0-79,1) (Şekil 1A), medyan GS'si 59,1 ay (%95 GA: 39,1-80,8) (Şekil 1B) saptandı. Cerrahi sonrasında tedavi alan hasta grubunun PS'si 39,9 ay (%95 GA: 35,0-79,1), tedavi almayan hasta grubunun PS'si 3,3 ay (%95 GA: 3,8-34,3) saptandı (p=0,021) (Şekil 2A). Cerrahi sonrasında tedavi alan hasta grubunun GS'si 59,1 ay (%95 GA: 39,1-80,8), tedavi almayan hasta grubunun GS'si 9,4 ay (%95 GA: 7,3-36,5) saptandı (p=0,007) (Şekil 2B). Tedavi alan hasta grubunda kemoradyoterapi hastaların PS ve GS'si istatistiksel olarak anlamlı daha uzundu (PS ve GS için sırasıyla p değerleri; p=0,012 ve p=0,015) (Şekil 3A ve 3B).

Metastatik Endometrioid Endometrial Karsinom

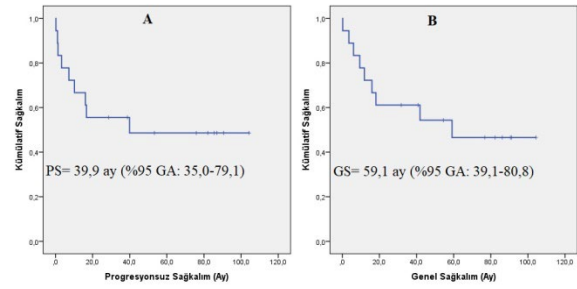
Tablo I. Hastaların klinikopatolojik özellikleri.

		n
Yaş	(Medyan) (Min-Maks, yıl)	58 (39,4-81,9)
Semptom	Vajinal kanama	16
	Karın ağrısı	2
ECOG Performans Skoru	0	7
	1	6
	2	1
	3	4
BKİ	(Medyan) (Min-Maks, kg/m ²)	28,3 (20,3-60,5)
Parite	Nullipar	3
	>1	15
Cerrahi	TAH BSO	11
	TAH BSO + M	7
Tümör Boyutu	(Medyan) (Min-Maks, cm)	5 (2,5-12,0)
Grade	1	3
	2	8
	3	7
Myometrial İnvazyon	<1/2	5
	≥1/2	13
Alt Uterin Segment Tutulumu	Yok	11
	Var	7
Endoservikal Stromal Tutulum	Yok	13
	Var	5
Lenfovasküler Tutulum	Yok	5
	Var	13
CA 125	(Medyan) (U/ml)	128 (5-5485)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, BKİ: Beden Kitle İndeksi, TAH BSO: Total Abdominal Histerektomi Bilateral Salpingooferektomi, TAH BSO + M: Total Abdominal Histerektomi Bilateral Salpingooferektomi + Metastazektomi.

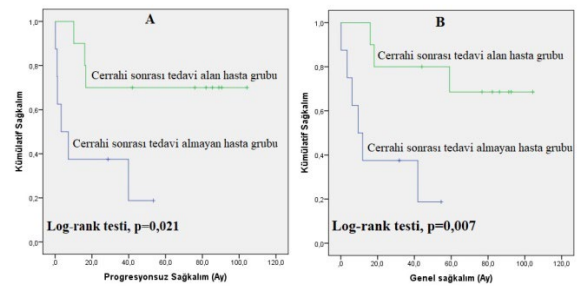
Tablo II. Hastaların tanı anı metastaz bölgeleri ve tedavi yönetimi.

		n
Metastaz Bölgeleri	Periton	13
	Bağırsak	4
	Kemik	4
	Karaciğer	2
	Mesane	1
	Akciğer	1
	Kranial	1
Tedavi Yönetimi	Tedavisiz izlem	8
	Kemoterapi	4
	Kemoradyoterapi	6
Kemoterapi Siklusu	(Medyan) (Min-Maks)	4 (0-6)
Medyan Takip Süresi (ay)	(Medyan) (Min-Maks)	43 (0,2-104,3)



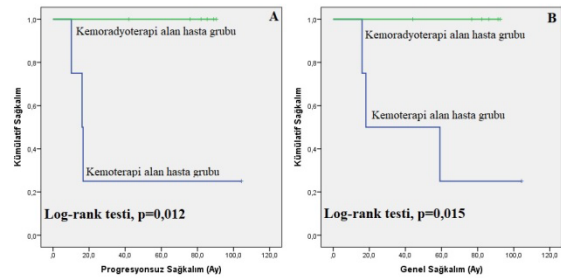
Şekil 1.

A) Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım (PS) süresi. GA: Güven Aralığı. B) Tüm hastaların genel sağkalım (GS) süresi. GA: Güven Aralığı.



Şekil 2.

A) Cerrahi sonrasında tedavi alan ve almayan hasta grubunun progresyonsuz sağkalım süresi. B) Cerrahi sonrasında tedavi alan ve almayan hasta grubunun genel sağkalım süresi.



Şekil 3.

A) Kemoterapi ve kemoradyoterapi alan hasta grubunun progresyonsuz sağkalım süresi. B) Kemoterapi ve kemoradyoterapi alan hasta grubunun genel sağkalım süresi.

Kemoterapi ve kemoradyoterapi ile tedavi edilen hasta gruplarında gözlenen yan etkiler Tablo III'de gösterilmiştir. Tedavi ilişkili yan etkiye bağlı hiçbir hastada ölüm görülmemiştir. Kemoterapi grubunda grade 1-2 en sık gözlenen yan etki halsizlik, grade 3-4 olarak en sık gözlenen yan etki trombositopeni olarak tespit edildi. Kemoradyoterapi grubunda grade 1-2 ve grade 3-4 en sık gözlenen yan etki halsizlik olarak gözlemlendi. Kemoterapi ve kemoradyoterapi alan hasta gruplarında herhangi grade yan etki ve grade 3-4 yan

etki görülmesi açısından istatistiksel fark yoktu (herhangi grade yan etki için $p=0,40$; grade 3-4 yan etki için $p=0,747$).

Tablo III. Kemoterapi ve kemoradyoterapi alan hastalarda gözlenen yan etkiler.

Yan Etkiler	Kemoterapi			Kemoradyoterapi		
	Herhangi bir grade	Grade 1&2	Grade 3&4	Herhangi bir grade	Grade 1&2	Grade 3&4
Bulantı/ Kusma	n	n	n	n	n	n
Bulantı/ Kusma	2	2	-	1	1	-
Halsizlik	3	3	-	3	2	1
Anemi	2	2	-	1	1	-
Trombositopeni	2	1	1	1	1	-
Nötropeni	2	2	-	1	1	-
AST/ ALT Yüksekliği	1	1	-	1	1	-
Akut Böbrek Hasarı	1	1	-	1	1	-
Nöropati	1	1	-	1	1	-
İshal	1	1	-	1	1	-

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz.

Tartışma ve Sonuç

Metastatik EK hastalarının tedavi yönetimi literatürde birçok çalışmada^{13,17-22} evre 3-4 endometrioid ve endometrioid olmayan hasta gruplarını içermektedir. Tanı anı metastatik EEK hasta görülme oranı az olduğu için^{10,22} bu hasta grupları literatürde evre 3-4 endometrioid olmayan EK hasta grupları ile birlikte değerlendirilmektedir. Çalışmamız sadece evre 4 EEK hasta gruplarını içermekte olup, bu grup hastalarda tercih edilen tedavi seçeneklerinin sağkalım üzerine etkisine cevap aramıştır. Çalışmamızda operasyon sonrasında tedavi alan metastatik EEK hasta grubunda tedavi almayan gruba göre istatistiksel anlamlı PS ve GS değerleri elde edilmiştir. Post-operatif dönemde tedavi alan hastalar arasında kemoradyoterapi alan hasta grubunda sadece kemoterapi ile tedavi edilen hastalara göre istatistiksel anlamlı daha uzun PS ve GS saptanmıştır.

Çalışmamızdaki tedavi alan hastalarda gösterilen sağkalım faydası NCCN, ESMO gibi kuruluşların uluslararası rehberlerinde de önerildiği üzere metastatik EEK hastalarına operasyon sonrası sistemik tedavi verilmesini desteklemektedir^{12,16}. Çalışmamızda operasyon sonrasında tedavi alan EEK hastalarında; diğer endometrioid olmayan EK hastalarını da içeren diğer çalışmalara göre^{13,17-22} PS ve GS değerleri açısından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda^{13,17-22} metastatik evrede EEK ve EEK olmayan hastalara ait PS ve GS değerleri ayrı ayrı

sunulmamıştır. Çalışmamızdaki bu sonuçlar metastatik evrede endometrioid patolojinin endometrioid olmayan patolojiye göre sağkalımın daha iyi olduğunu desteklemektedir. Post-operatif dönemde kemoradyoterapi ve kemoterapiyi karşılaştıran çalışmalar genellikle evre 3-4 EEK hastalarını içermektedir^{21,22}. Bu çalışmalarda^{21,22} evre 4 EEK hastaları özelinde kemoterapinin ve kemoradyoterapinin sağkalım üzerine etkileri sunulmamıştır. Çalışmamızda kemoradyoterapi alan hasta grubunun kemoterapi alan gruba göre PS ve GS değerlerinin istatistiksel anlamlılık oluşturması, metastatik evrede de seçilmiş hasta grubunda kemoradyoterapinin tercih edilebileceğini göstermektedir. Ancak bu bulgu çalışmamızdaki hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle daha yüksek hasta sayısı içeren çalışmalarla desteklenmelidir.

Çalışmamızda post-operatif dönemde kemoradyoterapi ve kemoterapi alan hastaların yan etkileri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Her iki tedavi şeklinin yan etki yönetimi açısından tolere edilebilir olduğu görülmüştür. Post-operatif dönemde kemoradyoterapi ve kemoterapi alan hastaları karşılaştıran çalışmalarda^{13,21} yan etkiler metastatik EEK özelinde değerlendirilmemiştir.

Literatürde EK'ye bağlı beyin metastazlarının insidansı %0,3-0,9 arasında değişmektedir^{23,24}. Kranial metastazı olan EEK hastaları sınırlı vakada bildirilmiştir²⁵. Hastalarımız içerisinde tanı anı kranial metastazı olan bir hasta mevcuttu. Kranial metastaz bu hasta grubunda her ne kadar az görülse de santral sinir sistemi semptomu olan hastalar olası kranial metastaza yönelik taranmalıdır.

Çalışmamızın retrospektif olması, kemoradyoterapi ve kemoterapi alan hastaların karşılaştırılmasında sınırlı sayıda hasta olması, yan etkilerin hastane elektronik sistemi üzerinde yazılan verilere göre değerlendirilmesi çalışmamızın başlıca kısıtlayıcı yönleridir.

Tanı anı metastatik EEK hasta sayısı az olduğu için tek başına bu hasta grubunda operasyon sonrasında kemoterapi ve kemoradyoterapi tedavi seçeneklerini karşılaştıran çalışmalar literatürde sınırlıdır. Metastatik EEK hastalarına operasyon sonrası sistemik tedavi verilmesi sağkalımı olumlu yönde etkilemektedir. Seçilmiş hasta grubunda kemoradyoterapi tercih edilebilecek bir tedavi seçeneğidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 03/03/2021
Karar No: 2021-5/26

Araştırmacı Katkı Beyanı: B.O., T.E., E.Ç.; Veri toplama ve işleme: B.O., S.S., B.D., G.İ.; Analiz ve verilerin yorumlanması: B.O., A.B.S., B.C.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.O., C.D.A., K.Ö., A.D., E.Ç., T.E.

Metastatik Endometrioid Endometrial Karsinom

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Yazarların beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(3):655-62.
3. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45(1):28-36.
4. Barry JA, Azizzia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2014;20(5):748-58.
5. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2014;24(3).
6. Zhang Y, Liu H, Yang S, Zhang J, Qian L, Chen X. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *The International journal of biological markers*. 2014;29(1):e21-e9.
7. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino-Noda H, Ohira H, Saji F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;85(2):145-50.
8. Kurman RJ, Maria LC, Herrington CS. World Health Organisation classification of tumours of the female reproductive organs. International Agency for Research on Cancer, 2014.
9. Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Husain A, et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(2):218. e1-. e6.
10. Dunton CJ, Balsara G, McFarland M, Hernandez E. Uterine papillary serous carcinoma: a review. *Obstetrical & gynecological survey*. 1991;46(2):97-102.
11. Obstetricians ACO, Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(2):413-25.
12. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24:vi33-vi8.
13. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(1):36-44.
14. Mundt AJ, McBride R, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Connell PP. Significant pelvic recurrence in high-risk pathologic stage I-IV endometrial carcinoma patients after adjuvant chemotherapy alone: implications for adjuvant radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2001;50(5):1145-53.
15. Aoki Y, Kase H, Watanabe M, Sato T, Kurata H, Tanaka K. Stage III endometrial cancer: analysis of prognostic factors and failure patterns after adjuvant chemotherapy. *Gynecologic oncology*. 2001;83(1):1-5.
16. National Comprehensive Cancer Network. Uterine Neoplasms, Version 3.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
17. Miller D, Filiaci V, Fleming G, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T, et al. Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2012;125(3):771.
18. Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Georgoulas V, Mouloupoulos LA, Aravantinos G, Gika D, et al. Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: long-term results of a phase II multicenter study. *Gynecologic oncology*. 2000;78(1):52-7.
19. Pignata S, Scambia G, Pisano C, Breda E, Di Maio M, Greggi S, et al. A multicentre phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line chemotherapy for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: the END-1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) group. *British journal of cancer*. 2007;96(11):1639-43.
20. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(8).
21. Lester-Coll NH, Park HS, Rutter CE, Corso CD, Young MR, Ratner ES, et al. Who benefits from chemoradiation in stage III-IVA endometrial cancer? An analysis of the National Cancer Data Base. *Gynecologic oncology*. 2016;142(1):54-61.
22. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(24):2317-26.
23. Aalders J, Abeler V, Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecologic oncology*. 1984;17(1):85-103.
24. Cormio G, Lissoni A, Losa G, Zanetta G, Pellegrino A, Mangioni C. Brain metastases from endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1996;61(1):40-3.
25. Shiohara S, Ohara M, Itoh K, Shiozawa T, Konishi I. Successful treatment with stereotactic radiosurgery for brain metastases of endometrial carcinoma: a case report and review of the literature. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2003;13(1).

