

# ENDOMETRİYUM KANSERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

## CURRENT MANAGEMENT FOR ENDOMETRIAL CANCER

Ulaş Solmaz<sup>1</sup>, Atalay Ekin<sup>1</sup>, Emre Mat<sup>1</sup>, Levent Dereli<sup>2</sup>, Cenk Gezer<sup>1</sup>,  
Mehmet Gökçü<sup>1</sup>, Duygu Ayaz<sup>3</sup>, Muzaffer Sancı<sup>1</sup>

### ÖZET

Endometriyum kanseri (EK), kadın genital sistem kanserleri içinde en sık görülen malignitedir. En sık görülen histolojik alt tip endometrioid adenokanserdir. Hastaların çoğu düzensiz vajinal kanama nedeniyle erken evrelerde tanı almaktadır. EK genellikle iyi prognoza sahip olmakla beraber, yüksek kürabilite ve mükemmel prognozdan, kötü prognozlu agresif hastalığa kadar geniş spektrum gösterebilmektedir. Total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi standart primer cerrahi prosedür olarak uygulanmaktadır. EK'li kadınlarda lenfadenektominin rolü halen tartışmalıdır. Birçok merkezde lenfadenektomi terapötik ve prognostik alt yapı, hasta özellikleri, evre ve histolojik alt tip, grade, lenfovasküler saha durumu gibi histolojik özelliklere dayanılarak, adjuvan tedaviyi kişiselleştirebilmek üzere yapılmaktadır. Nüks için risk faktörlerini ortaya çıkarmak ve optimal postoperatif tedavi stratejilerini belirlemek için bir çok risk sınıflaması kullanılmaktadır. Nüks açısından yüksek riski olan EK'li kadınlarda optimal tedavi yöntemlerini belirleyebilmek için bir çok klinik çalışma sürdürülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometriyum Kanser; Kemoterapi; Lenfadenektomi; Radyoterapi; Sağ Kalım.

### ABSTRACT

Endometrial cancer (EC) is the most common type of female genital tract malignancy. Endometrioid adenocancer is the most seen histologic subtype. Vast majority of women are diagnosed at an early stage due to irregular vaginal bleeding. Although EC is a disease with a generally favourable prognosis, it can range from one with an excellent prognosis and high curability to aggressive disease with poor outcomes. Total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy is the standart primary surgical procedure. The role of lymphadenectomy in women with EC still remains controversial. Lymphadenectomy is performed in most centres on therapeutic and prognostic grounds, patients's characteristics, stage and histological features such as histologic subtype, grade, lymphovascular space status to individualise adjuvant treatment. Several risk classifications are designed to explore the risk factors for the recurrence and to determine optimal postoperative treatment strategies. Several clinical trials are continuing to assess the optimal treatment methods in women with EC at high risk for recurrence

**Key Words:** Chemotherapy; Endometrial Cancer; Lymphadenectomy; Radiotherapy; Survival.

Geliş Tarihi: 14/11/2015

Kabul Tarihi: 30/05/2016

<sup>1</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

<sup>2</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tavas Devlet Hastanesi, Denizli

<sup>3</sup>Patoloji Kliniği, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

**İletişim:** Ulaş Solmaz

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

**Tel:** 0 506 448 63 58

**E-posta:** drulassolmaz@gmail.com

## GİRİŞ

Endometriyum kanseri (EK), tüm kanserler içinde en sık beşinci ve jinekolojik kanserler içinde ise en sık görülen malignite olup, major morbidite ve mortalite sebebi olması yönüyle kadın hayatında oldukça önemli bir yere sahiptir. İnsidans bölgeler arasında farklılık göstermekle birlikte her yıl yaklaşık 200000 yeni vaka tanı almaktadır (1). EK sıklıkla postmenapozal dönemde görülmektedir. Diğer yandan olguların %14'ü premenapozal dönemde, %5'i de 40 yaş altındadır. En önemli risk faktörleri arasında, obezite, erken menarş, geç menapoz, nulliparite ile ilişkili olarak karşılanmamış estrojene fazla miktarda maruziyet, diyabet, ileri yaş (> 55 yaş) ve tamoksifen kullanımı yer almaktadır (2). Bazen vajinal akıntı ve pyometra ile de ilişkili olabilen anormal vajinal kanama, EK'li hastalarda en sık belirtidir ve vakaların yaklaşık %90'ında görülebilmektedir. Vakaların çoğu, düzensiz vajinal kanamaya bağlı olarak erken tanı almaktadır. Ancak, ileri evre hastalıkta, belirtiler over kanserindeki gibi, abdominal gerginlik, pelvik ya da abdominal ağrı şeklinde olabilmektedir. Tanı için genellikle pipelle endometriyal örnekleme ya da dilatasyon ve küretaj ile endometriyal biyopsi kullanılmaktadır (3). Histeroskopi eşliğinde yapılan endometriyal biyopsi, körleme yapılan dilatasyon ve küretaja göre daha etkilidir ve altın standart tanı yöntemidir (4).

Endometriyal kanserlerin %5–25'i yüksek riskli eşey hücre mutasyonları sonucu ortaya çıkar ve bunların erken yaşlarda, özellikle 40 yaş altında görülmesi karakteristiktir. Elli yaş altında EK tanısı konan kadınlara, özellikle de endometriyal ya da kolorektal kanser aile öyküsü de varsa genetik danışmanlık ve ileri tetkikler önerilmelidir. EK ile en çok ilişkili genetik sendrom otozomal dominant geçiş gösteren Herediter Non-

polipozis Kolorektal Kanser ya da diğer adı ile Lynch Sendromu'dur. HNPCK sendromlu olguların çoğunda MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 gibi DNA tamir genlerinde mutasyonlar söz konusudur (5). Bu sendromla ilişkili olan EK genellikle genç kadınları etkilemekle birlikte bu kadınlarda hayatları boyunca EK gelişme riski %40-60'tır. Bundan dolayı, bu hastalara 35 yaş üzerindeki ve çocuk isteği tamamlandıktan sonra profilaktik histerektomi ve bilateral salpingooferektomi önerilmektedir (6).

Endometriyal kanserler, karsinogenez, histopatolojik özellikler ve prognozlarına göre temel olarak iki alt tipe ayrılır. Tip 1 EK'li olgular düşük tümör grade'li, diploid karyotipe sahip, hormon reseptörü pozitif ve genellikle atipik endometriyal hiperplazi zemininde gelişen kanserlerdir. Tip 1 EK genellikle iyi prognozlu endometrioid adenokarsinomları içermektedir. Tip 2 EK'li olgular ise anöploid karyotipli, yüksek grade'li, TP-53 mutasyonlu, hormon reseptör negatif kanserlerdir. Bu grup kötü prognozlu non-endometrioid histolojik alt tipleri içermektedir (Tablo 1). Tip 1 EK'nin %20'sinin nüks etmesi ve tip 2 kanserlerin de %50'sinde nüks görülmemesi nedeniyle bu sınıflamanın prognostik değeri sınırlıdır. Ayrıca EK'nin %15-20'si yüksek grade'li lezyonlardır ve bu sınıflamaya göre hangi tipe uyduğu belirsizdir (7).

Endometriyum kanserinde prognoz, genel olarak iyi olmakla beraber, berrak hücreli ve seröz papiller gibi non-endometrioid histolojiye sahip, derin myometriyal invazyonun olduğu ya da yüksek tümöral grade'i olan kadınlarda nüks riski artmakta, prognoz kötü olabilmekte ve kürabilite azalabilmektedir. EK için bilinen prognostik faktörler: yaş, ırk, grade, evre, plöidi, MI derinliği, primer tümör çapı reseptör varlığı ve hücre tipi olarak sıralanabilmektedir (8).

**Tablo 1 • Endometriyal Kanserlerde Bokhman İkili Sınıflaması**

	Tip 1	Tip 2
<b>İlişkili klinik özellikler</b>	Metabolik sendrom: obezite, hiperglisemi, hiperlipidemi ve artmış östrojen düzeyleri	—
<b>Tümöral grade</b>	Düşük	Yüksek
<b>Hormon reseptör ekspresyonu</b>	Pozitif	Negatif
<b>Histoloji</b>	Endometrioid	Non-endometrioid (seröz, berrak hücreli karsinom)
<b>Genomik stabilite</b>	Diploid, mikrosatellit instabilite sık (%40)	Anöploid
<b>TP53 mutasyonu</b>	Yok	Var
<b>Prognoz</b>	İyi (5-yıllık toplam sağ kalım %85)	Kötü (5-yıllık toplam sağ kalım %55)

Derlememizde, endometriyum kanserinde, cerrahi evrelemenin endikasyonları ve yaygınlığını, adjuvan tedavi uygulamalarını ve nüks eden hastalara yaklaşımı inceledik.

## Evreleme, Klinik ve Patolojik Prognostik Faktörler

Preoperatif evreleme, başlıca myometrial invazyon, servikal tutulum ve lenf nodu metastazının değerlendirilmesi temeline dayanarak cerrahi yönetimin belirlenmesi için yapılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme preoperatif evreleme için kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında en etkili ve yorumlayıcılar arasında en yüksek tutarlılığa sahip yöntemdir (9). Bazı çalışmalarda transvajinal sonografi, myometriyal ve servikal invazyonu değerlendirmede manyetik rezonans görüntüleme ile benzer etkinlikte bulunmuştur (10). Transvajinal sonografi, manyetik rezonans görüntüleme'ye göre çok daha az maliyetli bir yöntemdir ancak nodal durumu değerlendirmede etkisizdir. Manyetik rezonans görüntüleme'nin yapılamadığı durumlarda nodal ve peritoneal ekstrasuterin hastalığın değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi kullanılabilmektedir. Nodal hastalık, myometrial invazyon ve servikal tutulumun değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi'nin yüksek belirleyici gücünü vurgulayan çeşitli çalışmalar yapılmış, ancak bilgisayarlı tomografi'nin prognostik etkinliği ileri evre EK'de gösterilebilmişken, erken evre hastalığın preoperatif değerlendirilmesinde etkinliği konusunda soru işaretleri vardır (11).

Cerrahi evrelemedeki asıl amaç, hastalık yönetimini standardize etmek ve tedavi stratejilerini belirlemek için karşılaştırmalar yapabilmektir. 2009 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) ve TNM evreleme sistemleri en sık kullanılan sınıflamalardır (Tablo 2) (12, 13). Her iki sınıflamada da myometrial invazyon, servikal tutulum, lokal ve distal metastatik hastalık gibi prognostik faktörler değerlendirilmiş ve cerrahi evrelemeye dayandırılmıştır (12, 14). EK'li kadınlarda en önemli prognostik faktör lenf nodu tutulumudur (15). Lenfatik yayılımı ve nüksü belirleyebilme potansiyeli olan histopatolojik bulguların incelenmesi zaman içerisinde giderek popüler hale gelmiştir.

FIGO ve TNM sınıflamasında yer almayan prognostik faktörler; grade, histolojik alt tip, yaş, primer tümör çapı ve lenfovasküler saha invazyonudur. Bu belirteçler, klinik çalışmalarda nüks açısından riskli grupları belirlemek için araştırılmış (8, 16) ve risk sınıflama sistemleri oluşturulmuştur (Tablo III) (17-19). Temelde benzer olan bu sistemlerin aynı kohortta eş zamanlı karşılaştırılması üzerine yapılan 2014 tarihli çalışmada Avrupa Medikal Onkoloji Komitesi'nin modifiye sistemi, en belirleyici olan sistem olarak kabul görmüştür (19).

## Sağ Kalım

Endometriyal kanser için beklenen kümülatif mortalite %0.96, kanserle ilişkili mortalite %0.23 ve mortalite-insidans oranı 0.24'tür. Bu oran meme, over ve serviks kanserleri için sırasıyla 0.32, 0.63 ve 0.55'tir (20). EK'nin çoğu (%75) erken evrede (FIGO evre I ya da II) tanı almaktadır ve bunlarda 5-yıllık sağ kalım %74-91

**Tablo 2 • Endometriyum Kanserinde Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) 2009 Sınıflaması**

Tip 1	
<b>Evre I</b>	Uterin korpusta sınırlı tümör
<b>IA</b>	Myometriyal invazyon yok ya da %50'den az invazyon
<b>IB</b>	% 50 ya da daha fazla myometriyal invazyon
<b>Evre II</b>	Servikal stromal tutulum*
<b>Evre III</b>	Lokal, rejyonel ya da lokorejyonel tümöral yayılım
<b>IIIA</b>	Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adnekslerde tutulum mevcut#
<b>IIIB</b>	Vajinal ve/veya parametriyal tutulum mevcut
<b>IIIC</b>	Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodlarına metastaz
<b>IIIC1</b>	Pelvik lenf nodu tutulumu
<b>IIIC2</b>	Pelvik lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın para-aortik lenf nodu tutulumu
<b>Evre IV</b>	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz
<b>IVA</b>	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
<b>IVB</b>	Uzak metastaz (İntraabdominal metastaz ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu da dahil)

Bütün evreler için tümöral grade 1,2 ya da 3 olabilir. \* Sadece endoservikal bez tutulumu evre I olarak değerlendirilmelidir. # Sitoloji pozitifliği evreyi değiştirmez, ayrı olarak belirtilmelidir

**Tablo 3 • Yapılan Çalışma ve Derneklerin Klavuzlarında Yer Alan Risk Faktörü Sınıflamalarındaki Farklılıklar**

	<b>Düşük Risk</b>	<b>Orta Risk</b>	<b>Yüksek-orta Risk</b>	<b>Yüksek Risk</b>
<b>PORTEC 1</b>	Grade 1 endometriyal adenokarsinom Evre IA	Endometriyal adenokarsinom Uterin faktörlere bağlı olarak evre I Grade 1 histoloji ve $\geq 50\%$ MI Grade 2 histoloji ve herhangi bir düzeyde MI Grade 3 histoloji ve $< 50\%$ MI	$> 60$ yaş, grade 1 ya da 2 histoloji ve $> 50\%$ MI $> 60$ yaş, grade 3 histoloji ve $< 50\%$ MI	Evre III-IV hastalık herhangi bir evrede seröz ya da berrak-hücreli karsinom
<b>GOG 99</b>	Endometriyuma sınırlı grade 1 ya da 2 endometrioid kanserler evre IA	$\leq 50$ yaş ve $\leq 2$ patolojik risk faktörü* $50-69$ yaş ve $\leq 1$ patolojik risk faktörü* $\geq 70$ yaş ve patolojik risk faktörü yok*	Herhangi bir yaş ve 3 patolojik risk faktörü $50-69$ yaş ve $\geq 2$ patolojik risk faktörü $\geq 70$ yaş ve $\geq 1$ patolojik risk faktörü *	Grade ve histolojisine bakılmaksızın Evre III-IV hastalık herhangi bir evrede seröz ya da berrak-hücreli karsinom
<b>SEPAL</b>	LVSI olmayan, evre IA ya da IB endometrioid tip kanserler	Evre IA, grade 3 endometrioid adenokarsinom ile herhangi bir grade veya LVSI olsun/olmasın non-endometrioid karsinoma <sup>†</sup> LVSI olan evre IB, grade 1-2 endometrioid adenokarsinom Grade'ine ve LVSI olup olmadığına bakılmaksızın evre IB, grade 3 endometrioid adenokarsinom Grade'ine ve LVSI olup olmadığına bakılmaksızın Evre IC ve II	—	Grade'ine ve LVSI olup olmadığına bakılmaksızın Evre III-IV hastalık
<b>ESMO</b>	Evre IA grade 1 ve grade 2 endometrioid tip	Evre IA grade 3 endometrioid tip Evre IB grade 1 ve 2 endometrioid tip	—	Evre IB grade 3 endometrioid tip herhangi bir evrede non-endometrioid hastalık
<b>Modifiye ESMO</b>	LVSI olmayan, evre IA grade 1 ve grade 2 endometrioid tip	LVSI olan, evre IA grade 1 ve grade 2 endometrioid tip LVSI olmayan, evre IA grade 3 endometrioid tip LVSI olmayan, evre IB grade 1 ve grade 2 endometrioid tip	LVSI olan evre IA grade 3 endometrioid tip LVSI olan evre IB grade 1 ve grade 2 endometrioid tip LVSI olmayan, evre IB grade 3 endometrioid tip	LVSI olan evre IB grade 3 endometrioid tip Herhangi bir evrede non-endometrioid hastalık

PORTEC 1=Endometriyal Kanserde Post-Operatif Radyasyon Tedavisi, GOG=Jinekolojik Onkoloji Grubu orta-risk endometriyal kanserlerde adjuvan radyasyon, LVSI=lenfovasküler saha invazyonu, MI=myometriyal invazyon, SEPAL=Endometriyal Kanserlerde Para-Aortik Lenfadenektominin Sağkalıma Etkisi, ESMO=Avrupa Medikal Onkoloji Derneği, \*Risk faktörleri: grade 2 ya da 3 histoloji, pozitif LVSI, dış 1/3 myometriyal invazyon. †Seröz adenokarsinom, berrak hücreli adenokarsinom, ya da diğer karsinom tipi.

arasında değişmekteyken; bu oran evre III hastalık için %57-66, evre IV hastalık içinse %20-26 arasındadır (21). 5-yıllık beklenen hastaliksız sağ kalım oranları ise, lenf nodu metastazı olmayan hastalar için %90, pelvik lenf nodu tutulumu olanlar için %60-70, para-aortik metastazı olanlar için ise %30-40'tır. Sağ kalım, tümöral grade, yaş, komorbidite, tümör çapı, Amerikan Anestezi Cemiyeti Skoru gibi diğer belirleyici faktörlere de bağlıdır (17). Sağ kalımı belirleyici birçok nomogram arasında 2 tanesi kabul görmüştür (20, 22). Bunlardan ilki 5 kriterden oluşmaktadır (yaş, negatif lenf nodu,

FIGO evresi, grade ve histolojik alt tip). Diğeri ise PORTEC 1 ve 2 çalışmalarındaki hastaları incelemiş, yaş, tümöral grade ve LVSI'nin tüm sonuçlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

### Primer Cerrahi Tedavi

Geçmişte EK tedavisi histerektomi ve intrakaviter radyoterapiden oluşmaktaydı ancak gereksiz radyasyon maruziyetini önlemek adına bu yaklaşım yerini cerrahi evrelemeye bıraktı. Temel cerrahi prosedür tip 1 total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi-

dir. Basit histerektomi çoğu vaka için yeterli olmakla birlikte, gros servikal invazyonu olan ya da primer tümörün endometriyal mi yoksa endoservikal orijinli mi olduğunun ayırt edilemediği durumlarda radikal histerektomi gerekebilmektedir. Cerrahi yaklaşım genel olarak abdominal olmakla birlikte vajinal yol da kullanılabilir. Ancak vajinal yaklaşımda, abdominal kavite eksplorasyonu oldukça sınırlıdır, peritoneal yıkama sitolojisi yapmak güçtür ve endikasyon dahilinde omentektomi, lenfadenektomi ve ek cerrahilerin de bu yolla yapılması pek mümkün değildir. Diğer yandan da laparoskopi ve robotik cerrahiye içeren minimal invazif cerrahi yöntemlerin kullanımı da giderek artmaktadır. Lenfadenektomi endikasyonları ve ne kadar genişlikte yapılması gerektiği, overlerin korunup korunmayacağı, omentektomi ve ek cerrahi girişimlerin değerlendirilmesi ve adjuvan tedavinin koordine edilmesi gibi konular, EK yönetiminde oldukça önemlidir. Lenfadenektomi endikasyonlarında olduğu gibi, lenfadenektominin ne kadar genişlikte yapılacağı konusunda da jinekolojik onkologlar arasında tam bir görüş birliği yoktur (23).

Endometriyum kanseri çoğunlukla lenfatik yolla yayılım göstermesine rağmen, özellikle erken evre endometriyum kanserlerinde lenfadenektominin yeri hala tartışmalıdır (23). Toplam 1408 EK'li kadınla yapılan randomize kontrollü ASTEC çalışmasında ve 514 vakalık diğer bir randomize kontrollü çalışmada lenfadenektominin, toplam ve hastalısız sağ kalım üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı, lenfadenektomi yapılan grupta perioperatif komplikasyonların daha fazla ve ameliyat sürelerinin daha uzun olduğu bulunmuştur (24, 25). Diğer yandan, ASTEC çalışmasındaki hastaların çoğu Evre 1A ve 1B'dir ve lenfadenektomilerin hepsi yeterli seviyede yapılmamıştır. Bunun aksine, retrospektif başka bir çalışmada lenfadenektomi etkili olarak bulunmuştur (8). Mariani ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada ise grade 1 ve 2 endometrioid lezyonu, % 50 veya daha az myometrial invazyonu ve 2 cm'nin altında primer tümör çapı olan kadınların lenfadenektomiden yarar görmediği saptanmıştır (26). Sonuç olarak, lenfadenektominin EK'li kadınlarda sağ kalım açısından avantaj sağladığını gösteren randomize kontrollü bir çalışma henüz yoktur. Bu nedenle lenfadenektomi, çoğu merkezde adjuvan tedavi ihtiyacını karşılamak ve prognozu belirlemek için yapılmaktadır. Ek olarak, tam cerrahi evrelemeden fayda görebilecek hasta gruplarının belirlenmesi önem taşımaktadır çünkü EK'li kadınların büyük bir kısmına morbid obezite ve medikal komorbiditeler eşlik etmektedir ve bu problemler perioperatif morbidite ve mortaliteyi arttırabilmektedir.

Lenfadenektominin beraberinde getirebileceği morbidite ve mortalite riskinden kaçınmak için sentinel lenf nodu diseksiyonu fikri ortaya atılmıştır. EK'de

sentinel lenf nodu belirleme, transservikal, transserozal ve histeroskopi yoluyla yapılmaktadır. Belirleyici olarak, mavi boya, izosülfan boya, teknesyum 99'lu lenfosintigrafi ve intraoperatif (laparotomi veya laparoskopi ile) gamma probu gibi çeşitli teknikler kullanılmıştır. Niikura ve ark'nın abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, pelvik ve para-aortik lenfadenektomi yapılan 28 hastalık çalışmalarında sadece teknesyum 99 kullanarak 28 hastadan 23'ünde sentinel lenf nodu belirleyebilmişlerdir. Belirleyicilikte başarı oranları; %50 veya daha az myometrial invazyonu olan hastalar için mükemmel (22'de 21), ancak daha derin invazyonu olan olgularda zayıf (6'da 1) olarak bulunmuştur. Özellikle bu hastaların bir kısmında metastatik tümörle birlikte dev lenf nodları olması nedeniyle büyük olasılıkla lenfatik akımın azalmasının bu sonuçta yol açabileceği düşünülmüştür (27). Ancak yapılan çalışmaların çoğunun, duyarlılık ve özgüllüğü yaygın değişkenlik göstermesi dolayısıyla bu yöntem deneysel olarak kalmıştır (28).

Jinekolojik onkologların bir kısmı tüm hastalarda rutin sistemik lenfadenektomiye önerirken, bir kısmı da nodal metastaz açısından yüksek risk taşıyan hastalarda (yüksek grade, derin myometrial invazyon) selektif lenf nodu örnekleme önermektedir. Preoperatif biyopsiyle grade 1 EK tanısı alan toplam 181 hastanın ameliyat sonrası patoloji raporlarında vakaların %19'unda grade artarken, %18'inde evre artmıştır (29). Sonuç olarak, selektif nodal değerlendirmenin, tümöral invazyonu ve grade'i operasyon esnasında frozen incelemeyele tam olarak belirlemedeki zorluklar nedeniyle sınırlı olarak kullanılabilirliği düşünülmüştür (30). EK'de para-aortik lenf nodu diseksiyonu (PA LND) cerrahi morbiditedeki artışın en önemli sebeplerinden biridir. Bu yüzden PA LND endikasyonunun dikkatli bir şekilde belirlenmesi gerektiği düşünülmüş ve bu yönde çalışmalar yapılmıştır. Fotopoulou ve ark'nın yaptığı bir çalışmada %76 gibi yüksek bir oranda PA nodal tutulum belirlenmiş olup bunların yarısından fazlasında inferiyor mezenterik arter seviyesinin üzerinde nodal tutulum saptanmıştır (31). Bir başka çalışmada da PA LND'nin artmış sağ kalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (32). Her iki çalışmada da hastalar yüksek-orta risk (yüksek grade, tip 2 histoloji, > %50 myometrial invazyon, veya evre III ya da IV hastalık) grubuyla sınırlıdır. Endometrioid EK olan kadınlarda para-aortik nodal tutulum için belirleyici olabilecek bir takım belirteçlerin incelendiği başka bir çalışmada lenfovasküler invazyon ve pozitif pelvik lenf nodu tutulumu, PA LN tutulumu için bağımsız belirteçler olarak bulunmuştur (33). Ayrıca pozitif pelvik nod tutulumu olan hastaların %28.6-66.7'sinde primer cerrahide PA LN tutulumu olduğu ya da PA alanda nüks ettiği saptanırken, hasta-

ların %0.7-16 kadarında pelvik nod tutulumu olmadan yalnızca PA tutulum gösterdiği belirlenmiştir (8).

Cerrahi yaklaşım metodları özellikle son zamanlarda değişiklik göstermiş, laparoskopik ve robotik cerrahi yaklaşımlar giderek popüler hale gelmiştir. EK cerrahi tedavisinde laparoskopi ve robotik cerrahi uygulamalarını değerlendiren birçok çalışmanın geniş kapsamlı bir derlemesinde jinekolojik onkologlar, EK'li hastalarda laparoskopi ve robotik cerrahinin, açık yaklaşıma göre tercih edilebilir bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmalar içinde ön plana çıkan randomize kontrollü, prospektif JOG LAP 2 çalışması, laparoskopinin EK standart tedavi şekli olduğu sonucuna varmıştır (34). Çalışmada laparotomiye göre laparoskopik yaklaşımda ameliyat süreleri daha uzun, hastanede kalış süreleri daha kısa bulunmuştur. Çıkarılan ortalama lenf nodu sayıları benzer (sırasıyla laparoskopi için 11.3, 18.9, 24; laparotomi için 10.5, 18.7, 25) bulunurken (34), bir çok çalışmada perioperatif verilerde farklılıklar saptanmıştır. Bunun nedeni olarak ameliyat süreleri, lenf nodu sayısı ve hastanedeki kalış süreleri, cerrahin deneyimi, lenfadenektomi yapılıp yapılmaması ve lenfadenektominin kapsamlılığı öne sürülmüştür. Laparoskopinin daha kısa hospitalizasyon, daha az cerrahi morbidite gibi belirgin avantajları olmasına rağmen, yaşam kalitesinde önemli bir artış sağlamadığı saptanmıştır (35). Laparoskopik yaklaşımın nüks hastalık ve sağ kalıma etkisi halen araştırılma aşamasındadır.

Endometriyum kanseri cerrahi tedavisi ve evrelemesinde robotik cerrahinin, laparotomi ve laparoskopiyeye göre daha tercih edilebilir bir yöntem olduğu ortaya konmuştur (36). Yine 2014 yılında yayımlanan ve robotik cerrahinin laparoskopisi ve laparotomiyle kıyaslandığı bir meta analizde robotik cerrahi daha güvenilir bulunmuştur. Beklenen kan kaybı robotik cerrahide diğer yöntemlere nazaran anlamlı olarak daha az bulunurken, laparoskopiyeye göre daha az laparotomiye geçiş, daha kısa hastanede kalış süreleri, ancak daha fazla komplikasyon ve daha uzun ameliyat süreleri saptanmıştır (37). Robotik cerrahinin laparoskopiyeye üstün avantajları arasında üç boyutlu görüntü elde edilebilmesi, laparoskopideki cerrahi enstrüman hareketliliğindeki kısıtlılığın olmaması ve buna bağlı olarak karın ön duvar kalınlığı fazla olan obez ve morbid obez hastalarda manipülasyonun daha kolay olması ve öğrenme eğrisinin daha kısa olması sayılabilmektedir (38). Her üç yöntemin de karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada robotik yaklaşımın, en çok sayıda çıkarılan lenf nodu, en az miktarda perioperatif kan kaybı ve en kısa hastanede kalış süreleri ile birlikte olduğu saptanmıştır (36).

Evre I endometriyal kanserli olgular için standart cerrahi yaklaşım total histerektomi ve bilateral salpin-

gioferektomidir (17). Ancak, orta-yüksek risk endometrioid kanserde (evre IA G3 ve IB) lenfadenektomi ile birlikte tam bir cerrahi evreleme önerilmektedir (21, 22). Evre II endometriyal kanserde radikal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve pelvik lenfadenektomi uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir (23,24). Evre III ve IV endometriyal kanserli hastalarda mümkün olduğunca maksimum cerrahi debulking (paraaortik lenfadenektomi dahil) uygulanmalıdır (31). Uzak metatazı olan olgularda da palliatif cerrahi bir seçenek olarak değerlendirilebilir (32).

Endometriyal kanserli olguların çoğunu postmenapozal dönem kadınlar oluştururken yaklaşık %20 vaka reproduktif çağdadır. Dikkatli seçilmiş, bazı genç hastalarda overlerin korunması söz konusu olabilmektedir (39). Overlerin korunması, cerrahi menapozu önlemektedir, ancak hastalar bir yandan da senkronize ve metasenkronize overyan neoplazm riskine maruz kalmaktadır. Çocuk sayısını tamamlamamış kadınlarda endometriyal kanserin progestajenik ajanlar kullanılarak medikal tedavisi göz önünde bulundurulabilir. Birçok, gözleme dayalı yapılan küçük çaplı çalışmaların sonucunda, iyi diferansiye endometriyal kanserli kadınların dörtte üçünün progestajen tabanlı medikal tedaviye cevap verdiği saptanmıştır. İdeal progestajenik ajan ve tedavi süresi henüz bulunamamıştır. Ayrıca progestajen tabanlı tedavi alan hastalarda, cerrahi tedavi yapılan hastalara göre nüks daha sıktır ve bu yüzden hastalar nüks hastalık açısından çok yakın takip edilmelidir (40).

## Adjuvan Tedavi

### Radyoterapi

Endometriyal kanserlerde düşük ve orta risk hastalarda adjuvan tedavi verilmesi tartışmalı olmayı sürdüren diğer bir konudur. Grade 1 ve 2, endometriyuma sınırlı tümörü olan kadınlar çok iyi prognoza sahiptir ve 'düşük risk' olarak değerlendirilirler. Elliott ve ark.'nın yapmış olduğu bir analizde, bu hasta grubunun 10-yıllık nüks oranı yalnızca %3 olarak bulunmuştur (41). Bu hastalarda prognozun iyi olması nedeniyle adjuvan tedavi genellikle ilk aşamada düşünülmez (42). Bir çalışmada da endometriyuma sınırlı, düşük-risk olgularının, tüm hastaların %55'ini oluşturmakta olduğu ve nüks olmaksızın 5-yıllık sağkalım oranının %95 olduğu bulunmuştur (24). Evre I EK'li hastalarda, eksternal beam radyoterapi'nin (EBRT) etkinliğini değerlendiren randomize çalışmalar ve meta-analizler yayınlanmıştır (17, 18, 43-46). Evre I hastalığı olup cerrahi sonrasında vajinal brakiterapi almış 540 hastanın rastgele yöntemle ek olarak EBRT verilen ya da sadece gözlem yapılan gruplara ayrılıp değerlendirildiği bir çalışmada, vajinal ve pelvik nüks EBRT verilen grupta belirgin olarak az

bulunmasına rağmen sağ kalım oranları benzer bulunmuştur. Diğer yandan, >%50 myometrial invazyon ve grade 3 tümörü olan hastalarda EBRT ile hem daha iyi lokal kontrol hem de daha iyi sağ kalım oranları sağlanmıştır (43).

Endometriyal kanserde postoperatif radyoterapi (PORTEC)-1 çalışmasında, grade 2-3 evre IB veya IC tümörü olan 715 hastanın, bir kısmı gözlem diğer bir kısmı da pelvik radyoterapi verilmesi amacıyla rastgele iki gruba ayrılmıştır. On yıllık takip süresi boyunca pelvik radyoterapinin vajinal nüksü %15'ten % 4'e düşürdüğü halde sağ kalım açısından her iki grup arasında bir fark olmadığı görülmüştür (17). Yine 2004 yılında yapılan başka bir çalışmada ve Jinekoloji Onkoloji Grubu 99 (GOG 99) çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuş olup radyoterapinin yüksek-orta risk grubuna sınırlandırılması gerektiği önerilmiştir (18, 45). Bu grup hastalarda radyoterapinin adjuvan tedavi yöntemi olarak tercih edilmemesinin yegane sebebi olarak, nükslerin çoğunun vajinal cuffta ortaya çıkması ve vajen cuff nüksünün ortaya çıktığı zamanda yapılan radyoterapi ile üstesinden gelinebilmesi gösterilmiştir. Bahsi geçen çalışmalarda hastalar EK nedenli ölüm açısından düşük riske sahiptir. Bu yüzden bu sonuçlar erken evre olup yüksek riske sahip olan olgular için geçerli değildir. Bu durum göz önünde bulundurularak, erken evre EK olup radyoterapiden yarar görecektir alt grup hastaları belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Birleşik Devletler Ulusal Kanser Enstitüsü'nün yapmış olduğu 21000 civarındaki hastanın analizinde radyoterapinin, evre IC hastalıkta sağ kalımı arttırdığı saptanmıştır (47). 2007 tarihli bir meta-analizde de radyoterapinin evre IC, grade 3 tümörlerde sağ kalımı iyileştirdiği saptanmıştır (48).

Pelvik radyoterapi, özellikle lenfadenektomi sonrasında uygulandığında belirgin yan etkilerle ilişkili olabilmektedir. PORTEC-1 çalışmasında radyoterapi uygulanan 354 hastanın %25'inde geç komplikasyonlar izlenmiştir (17, 18). Lokorejyonel nüks riskini azaltmaya yönelik uygulanan pelvik radyoterapi ile ilişkili morbiditeyi azaltmak için günümüzde orta-risk EK'li hastalarda vajinal brakiterapi yaygın olarak kullanılmaktadır (48). Orta risk EK'li hastalarda tüm pelvik radyoterapi ve vajinal brakiterapinin karşılaştırıldığı randomize PORTEC-2 çalışmasında her iki yöntem arasında sağ kalım açısından bir fark saptanmamıştır. Vajinal nüks oranları benzerken (pelvik radyoterapi için %1.6, brakiterapi için %1.8) pelvik nüks oranı brakiterapi hastalarında daha fazla görülmüştür (%0.5'e karşı %3.8) (44).

### **Kemoterapi**

Adjuvan kemoterapi ile pelvik EBRT üç çalışmada karşılaştırılmıştır (49-51). Bu çalışmalardan ikisinde de sırasıyla 3 ve 5 kür şeklinde siklofosfamid, dokso-

rubisin ve cisplatin uygulanmıştır (50, 51). Toplam 385 hastanın yer aldığı çalışmada toplam sağkalım, nüks ve progresyonsuz sağ kalımlar açısından bir fark saptanmamıştır. Diğer yandan 70 yaş üzerindeki evre IC hastaları, grade 3 endometrioid hastalar, evre II hastaları ve pozitif sitolojisi olan hastalar ile yapılan bir alt grup analizinde bu hastaların radyoterapiden ziyade kemoterapiden daha çok fayda görebileceği saptanmıştır (51). İleri evre hastalarda yapılmış başka bir çalışmada sağ kalım ve nüks oranlarında yine bir fark bulunamamış ve siklofosfamid, doksorubisin, cisplatin grubunda, EBRT grubuna göre çok daha fazla grade 3 toksik etkiler saptanmıştır (50). Adjuvan kemoterapi, ileri evre hastalığın (evre III ve IV) yönetiminde baş rolü oynamaktadır. Bu hastalarda tüm abdominal radyoterapi ve cisplatin-doksorubisin kemoterapisini karşılaştıran bir çalışmada kemoterapinin daha üstün olduğu gösterilmiştir. 5-yıllık sağ kalımlar radyoterapi için %42 iken kemoterapi için %53 olarak bulunmuştur (49). Bu bilgiler ışığında ileri evre EK adjuvan tedavisinde kemoterapi kullanımı hızla yerleşmiştir.

### **Kombine Radyoterapi ve Kemoterapi**

Önceleri EK ağırlıklı olarak lenfatik yayılım gösterdiği düşüncesi hakimken, şu anda uterusu sınırlı hastalığı olduğu düşünülen kadınların da uzak metastaz açısından risk altında oldukları görülmektedir. Yüksek tümöral grade'i ve derin myometrial invazyonu olup pelvik radyoterapi alan evre I hastalarla yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık üçte birinde uzak metastaz saptanmıştır (52). Orta-risk EK'li hastalarda kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun etkinliği Greven ve ark. tarafından da araştırılmıştır (53).

İleri evre hastalarda, orta-risk EK'de olduğu gibi genellikle multimodal tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Multimodal tedavi, kemoterapinin sistemik etkilerini ve radyoterapinin üstün lokal kontrol etkisini birleştirmektedir (54). Bu multimodal tedaviden en çok fayda görecektir hasta grubu, en uygun kemoterapötik ajanlar ve tedavi sıralamaları halen araştırılmaktadır. GOG'un yapmış olduğu çalışmalar sonucunda, adjuvan tedavi olarak doksorubisin-cisplatin ve radyoterapi kombinasyonuna, paklitaksel eklemenin sağ kalıma bir etkisinin olmadığı, toksisiteyi arttırdığı saptanmıştır (55).

EBRT ile EBRT ve 4 kür kemoterapi kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada progresyonsuz sağ kalım kombine tedavi grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken, toplam sağ kalımlarda fark saptanmamıştır (56). GOG ise seröz ya da berrak hücreli kanser ile metastatik ya da ileri evre EK'li hastalarda hastaliksiz sağ kalımları incelemiş ve iki grubun da kemoterapiye yanıtını benzer bulmuştur (57). Yüksek-orta ya da yüksek risk faktörleri olan evre I veya II hastalığa sahip 601 hastanın yer aldığı ve EBRT ile brakiterapi ve 3 kür ke-

moterapi kombinasyonunun karşılaştırıldığı GOG-249 çalışmasında 24 aylık takip periyodu boyunca sağ kalımlar açısından fark saptanmamıştır (58). Yüksek-risk hastalıkta, adjuvan kemoterapi, EBRT ya da her ikisinin kombinasyonunun etkileri üzerine odaklanan çalışmalar yapılmaya devam etmektedir.

## Nüks Hastalık

Özellikle pelvik nüksü ya da tek bölgede metastatik hastalığı olan vakalarda cerrahi ya da lokal radyoterapi, tedavi seçeneği olarak uygulanabilmektedir. Nüks hastalık için yapılan pelvik ekzenterasyon sonrası 5-yıllık sağ kalımlar %20-40 arasında değişmektedir (59). Over kanserine benzer peritoneal yayılım gösteren EK yönetimi ile ilgili çalışmalar bu hastalarda sitoreduktif cerrahinin oldukça önemli bir yere sahip olduğunu, sitoreduksiyon yapılamayan hastalarda ise cerrahi sonrası kemoterapinin sağ kalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (60).

Lokal tedaviye uygun olmayan nüks hastalar için karboplatin-paklitaksel kombinasyonu, paklitaksel-adriamisin-cisplatin kombinasyonu kadar etkili ve ondan daha az toksik olması nedeniyle nüks hastalarda ilk tercih edilen kombinasyon haline gelmiştir (59). Erken evre hastalıkta hormonoterapi ile ilgili henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Nüks ya da metastatik endometriyal kanser yönetiminde progesteronlar (tümöröl grade'e bağlı olarak %11-56 yanıt), tamoksifen-megestrol, gonadotropin serbestleştirici hormon analogu (%11), selektif östrojen reseptör modülatörleri (%25-31) ve aromataz inhibitörleri kullanılmış ancak bu ikinci basamak tedaviler için henüz bir standardizasyon oluşturulmamıştır (61).

## Sonuç

Son yıllarda EK hakkında belirgin ilerlemeler kaydedilmiştir. Hastalığın moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılması, morbiditeyi azaltan minimal invazif cerrahi yaklaşımların ön plana çıkması ve kemoterapinin artan oranda rutin kullanımı, nüks açısından yüksek riskli endometriyal kanserli hastaların akıbetlerinde iyileşmeler sağlamıştır. Adjuvan tedavi modalitelerini iyileştirmek ve hedefe yönelik tedavi stratejilerini geliştirmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
2. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-13.
3. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000;89:1765-72.
4. Touboul C, Piel B, Koskas M, et al. Factors predictive of endometrial carcinoma in patients with atypical endometrial hyperplasia on preoperative histology. *Anticancer Res* 2014;34:5671-76.
5. Moir-Meyer GL, Pearson JF, Lose F, et al, and the Australian National Endometrial Cancer Study Group, and the Hunter Community Study, and the Studies of Epidemiology and Risk Factors in Cancer Heredity. Rare germline copy number deletions of likely functional importance are implicated in endometrial cancer predisposition. *Hum Genet* 2015;134:269-78.
6. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261-69.
7. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2013;129:277-84.
8. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035-41.
9. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:560-66.
10. Jantarasaengaram S, Praditphol N, Tansathit T, Vipupinyo C, Vairojanavong K. Three-dimensional ultrasound with volume contrast imaging for preoperative assessment of myometrial invasion and cervical involvement in women with endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:569-74.
11. Lai CH, Lin G, Yen TC, Liu FY. Molecular imaging in the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2014;135:156-62.
12. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-04.
13. Union internationale contre le cancer (UICC). *TNM: Classification des tumeurs malignes*, 7th edn. New York, NY: Wiley-Blackwell, 2009.
14. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014;15:e268-78.
15. Mariani A, Webb MJ, Rao SK, Lesnick TG, Podratz KC. Significance of pathologic patterns of pelvic lymph node metastases in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:113-20.
16. Solmaz U, Mat E, Dereli M, et al. Lymphovascular space invasion and cervical stromal invasion are independent risk factors for nodal metastasis in endometrioid endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55:81-86.
17. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma* *Lancet*



- 2000;355:1404–11.
18. 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;92:744–51.
  19. Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, et al. A clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer? Impact of lymphovascular space invasion. *Br J Cancer* 2014;110:2640–46.
  20. Weiderpass E, Antoine J, Bray FI, Oh JK, Arbyn M. Trends in corpus uteri cancer mortality in member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2014;50:1675–84.
  21. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95: S105–43.
  22. Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:530–39.
  23. Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W, et al. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2010;119:291–4.
  24. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systemic pelvic lymphadenectomy in early stage endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:125–136
  25. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707–16.
  26. 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;109:11–18.
  27. Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:669–674.
  28. Khoury-Collado F, Glaser GE, Zivanovic O, et al. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? *Gynecol Oncol* 2009;115:453–55.
  29. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, et al. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2005;105:487–93.
  30. Case AS, Rocconi RP, Straughn JM Jr, et al. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2006;108:1375–79.
  31. Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R, Schefold JC, Lichtenegger W, Sehouli J. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149:199–203.
  32. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165–72.
  33. Solmaz U, Mat E, Dereli ML, et al. Lymphovascular space invasion and positive pelvic lymph nodes are independent risk factors for para-aortic nodal metastasis in endometrioid endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;186:63–67.
  34. Walker J, Piedmonte M, Spirtos N, et al. Recurrence and survival after randomization to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer (Gynecologic Oncology Group LAP2). *Gynecol Oncol* 2010;117:393–395.
  35. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, Spirtos NM, Rotmensch J, Cella D. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:5337–42.
  36. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, et al. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:360.e1–9.
  37. Ran L, Jin J, Xu Y, Bu Y, Song F. Comparison of Robotic Surgery with Laparoscopy and Laparotomy for Treatment of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2014;9:e108361.
  38. Seamon LG, Bryant SA, Rheaume PS, et al. Comprehensive surgical staging for endometrial cancer in obese patients: comparing robotics and laparotomy. *Obstet Gynecol* 2009;114:16–21.
  39. Richter CE, Qian B, Martel M, et al. Ovarian preservation and staging in reproductive-age endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2009;114:99–104.
  40. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004;95:133–38.
  41. Elliot 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;4:84–93.
  42. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506–19.
  43. 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;56:419–27.
  44. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al, for the PORTEC Study Group. 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;375:816–23.
  45. Blake P, Swart AM, Orton J, et al, and the ASTEC/EN.5 Study Group. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*

- 2009;373:137–46.
46. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1625–34.
  47. Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, Macdonald OK, Gaffney DK. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *JAMA* 2006;295:389–97.
  48. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;114:1313–20.
  49. 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;24:36–44.
  50. Maggi R, Lissoni A, Spina F, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006;95:266–71.
  51. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, et al, and the Japanese Gynecologic Oncology Group. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108:226–33.
  52. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1234–41.
  53. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesci J, Cooper J, Burke T. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:155–59.
  54. Alvarez Secord A, Havrilesky LJ, Bae-Jump V, et al. The role of multi-modality adjuvant chemotherapy and radiation in women with advanced stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:285–91.
  55. 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;112:543–52.
  56. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46:2422–31.
  57. McMeekin DS, Filiaci VL, Thigpen JT, Gallion HH, Fleming GF, Rodgers WH, and the Gynecologic Oncology Group study. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2007;106:16–22.
  58. McMeekin DS, Filiaci VL, Aghajanian C, et al. A randomized phase III trial of pelvic radiation therapy (PXRT) versus vaginal cuff brachytherapy followed by paclitaxel/carboplatin chemotherapy (VCB/C) in patients with high risk (HR), early stage endometrial cancer (EC): a Gynecologic Oncology Group trial *Gynecol Oncol* 2014;134:438 (abstr).
  59. Bradford LS, Rauh-Hain JA, Schorge J, Birrer MJ, Dizon DS. Advances in the management of recurrent endometrial cancer. *Am J Clin Oncol* 2015;38:206–12.
  60. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010;118:14–18.
  61. Lindemann K, Malander S, Christensen RD, et al. Examestane in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a prospective phase II study by the Nordic Society of Gynecologic Oncology (NSGO). *BMC Cancer* 2014;5:14–68.