

Evre IIIB Endometrioid Tip Endometrium Kanseri Olgularının Analizi: Tersiyer İki Onkolojik Merkez Deneyimi

Analysis Of Stage IIIB Endometrioid Type Endometrium Cancer: Experince Of Two Tertiary Oncology Center

Hanifi ŞAHİN¹, İbrahim YALÇIN¹, Mustafa Erkan SARI¹, Tayfun GÜNGÖR¹,
Mehmet Mutlu MEYDANLI¹, Ali AYHAN²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı SUAM, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş: Bu çalışmanın amacı Evre IIIB endometrioid tip endometrium kanseri tanısı konulan olguları analiz etmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Ocak 2007-Aralık 2016 yılları arasında Uluslararası Obstetri ve Jinekoloji Federasyonu (FIGO) kriterlerine göre evre IIIB tanısı konulan hastaların dahil edildiği retrospektif iki merkezli bir çalışmadır. Olguların klinikopatolojik özellikleri kaydedilerek analiz edildi.

Bulgular: Toplam 1700 endometrioid tip endometrium incelenmiş olup evre IIIB tanısı konulan 10 (% 0,6) hasta tespit edildi. Olguların ortalama yaşı 62 (49-85), ortalama takip süresi ise 45 (20-93) ay tespit edildi. Dört olguda vajinal, 4 olguda parametrium ve 2 olguda ise hem vajinal hem parametrial tutulum izlendi. Altı (%60) olguya radikal histerektomi, 4 (%40) olguya basit histerektomi yapıldı. Altı olguya adjuvan tedavi olarak kemoradyoterapi, 1 olguya sadece pelvik radyoterapi, yaşı ileri olan 3 olguya ise sadece vajinal brakiterapi verildi. Dört olguda nüks meydana geldi. Olguların 5 yıllık hastaliksiz sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) oranı sıra ile %50 ve %66,7 olarak bulundu.

Sonuç: Evre IIIB endometrioid tip endometrium kanseri nadir bir spesifik alt grubu temsil etmektedir. Bu çalışma ulusal literatürdeki tek çalışmadır. Daha geniş serili ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Endometrial kanser, evre IIIB, sağkalım

ABSTRACT

Aim:The objective of this study was to analyze stage IIIB endometrioid type endometrial cancer.

Material and Methods:This study was conducted in two gynecologic oncology centers between January 2007 and December 2016. Endometrial cancer was staged according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system and stage IIIB endometrioid type endometrial cancer patients were included in the study. The clinicopathologic findings of the patients were analyzed by reaching through the hospital database.

Result: A total of 1700 endometrial cancer patients were investigated and of these patients, 10 were diagnosed with stage IIIB endometrioid type endometrial cancer. The median age of the patients were 62 years (49-85) and the median follow-up was 45 months (20-93). Four and four patients were diagnosed with vaginal involvement and parametrial involvement, respectively. Two patients were diagnosed with both vaginal and parametrial involvement. Six (60%) patients underwent radical hysterectomy and 4 (40%) patients underwent simple hysterectomy. Six patients received adjuvant chemotherapy. Only one patient received adjuvant pelvic radiotherapy whereas 3 patients received adjuvant vaginal brachytherapy due to advanced age. There were four recurrent cases. The five-year disease-free survival (DFS) rate and overall survival (OS) rate was 50% and 66.7%, respectively.

Conclusion: Stage IIIB endometrioid type endometrium cancer represents a rare specific subgroup of endometrioid type endometrium cancer. As our knowledge this is the only study in the national literature. There is need for multi-center studies involving large number of patients.

Keywords: Endometrial cancer, stage IIIB, survival

GİRİŞ

Endometrium kanseri meme, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra en sık görülen kanserdir(1). Endometrium kanserleri cerrahi olarak FIGO sınıflamasına göre evrelendirilmektedir. Standart cerrahi tedavi; Total abdominal

histerektomi, Bilateral salpingooferektomi, Pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve Omentektomiden oluşmaktadır. Uzun bir süre kullanılan 1988 FIGO evreleme sistemi 2009 yılında güncellenmiştir(2). Özellikle en büyük değişiklik Evre III grubunda meydana gelmiştir. Çok ender görülen Evre IIIB FIGO 1988'e göre sadece vajinal tutulumu olan, lenf nodu tutulumunun negatif, seroza ve

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

Hanifi Şahin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı SUAM, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: 0 506 534 16 12

E-mail: hanifi.81_@hotmail.com

Geliş Tarihi : 16/01/2018

Kabul Tarihi : 21/02/2018

adneksial tutulumun olmadığı, peritoneal sitolojinin negatif olduğu pelvis ile sınırlı tümörleri kapsamaktaydı (3). FIGO 2009 evreleme kriterlerinde bunlara ek olarak parametrial tutulum eklenerek, vajinal ve/veya parametrial tutulum evre IIIB olarak tanımlandı (2).

Endometrium kanseri olgularının büyük bir kısmı erken evrede (evre I ve II) tanı almakta ve çoğu zaman cerrahi tedavi bu hastalarda yeterli olabilmektedir. Evre III ve IV hastalar ileri evre endometrium kanseri olarak tanımlanmaktadır. Hastaların yaklaşık %16'sı tanı konulduğunda hastalık evre III veya IV konumundadır (4). Evre III ve IV hastalarda 5 yıllık yaşam süresi sırasıyla %30-98 ve %0-10 arasında değişmektedir (5-7).

Metastatik vajina ve/veya parametrium ile tanısının konulması ve hastalığın ayrı bir alt katmanı olarak tanınması yıllarca FIGO tarafından onaylanmış ve Evre IIIB olarak adlandırılmıştır. Fakat bu nadir alt gruba dahil olan hastaların klinik seyrini ortaya koyan yayınlanmış çalışma neredeyse yok denecek kadar azdır. Özellikle Evre IIIB hastalığı olan olgulara odaklanan seriler bulunmamaktadır.

Bu çalışma, iki jinekolojik onkoloji merkezinde cerrahi olarak tedavi edilen Evre IIIB endometrioid tip endometrium kanserli hastaların klinikopatolojik özelliklerini ve onkolojik sonuçlarını gözden geçirmek için yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada vaka volümü fazla olan iki tersiyer onkolojik merkezde Ocak 2007 ile Aralık 2016 arasında evreleme cerrahisi uygulanan 1700 endometrioid tip endometrium kanseri olgusu değerlendirildi. Histopatolojik bulgular eşliğinde FIGO 2009 kriterlerine göre Evre IIIB tanısı konulan endometrioid tip endometrium kanseri olan 10 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için hastane etik kurulundan onay alındı. Tüm hastalara standart olarak basit veya radikal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, infrahistolik omentektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu uygulandı. İnkomplet cerrahi uygulanan olgular, non-endometrioid histolojiye sahip olgular, nihai patoloji raporunda pelvik lenf nodu sayısı <20 ve paraaortik lenf nodu sayısı < 5 saptanan olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Hastaların yaş, myometrial invazyon, tümör çapı, tümör grade'i, periton sitoloji pozitifliği, lenfovasküler alan tutulumu, serum Ca-125 düzeyi ve çıkarılan lenf nodu sayıları gibi bulguları kaydedildi. Genel sağkalım (OS) ve hastaliksız sağkalım (DFS) oranları hesaplandı.

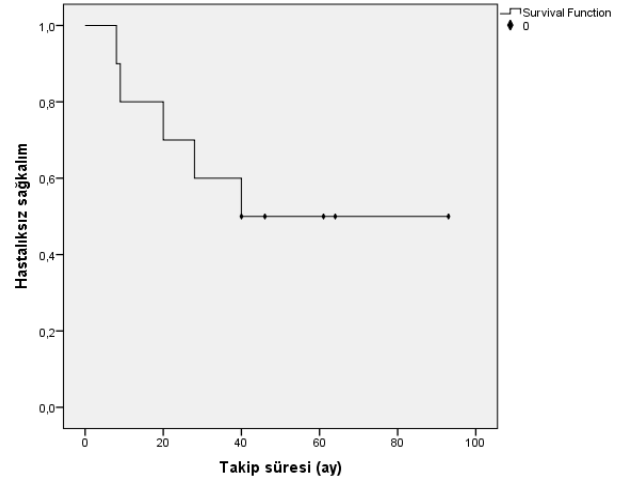
Hastalara operasyon sonrası dönemde adjuvan tedavi rejimi olarak eksternal beam radyoterapi (EBRT), vajinal brakiterapi (VBT) ve kemoterapi verildi. EBRT dozu değişmekle birlikte, genel olarak 4 fraksiyonda 45-50 Gy arasında uygulandı. VBT dozu ise 2 fraksiyonda 12Gy olarak uygulandı. Standart kemoterapi protokolü olarak paklitaksel 175mg/m² ve karboplatin 5mg/ area under curve (AUC) 21 günde bir 6 siklus olarak verildi.

Hastalar postoperatif olarak ilk 2 yıl her 3 ayda bir, sonraki 3 yıl içinde 6 ayda bir ve 5 yıldan sonra ise yılda bir olacak şekilde takip edildi. Hastalar her başvuruda yapılan pelvik muayene, ultrasonografik inceleme ve serum Ca-125 düzeyi ile takip edildi. Gerek görüldüğünde ek olarak CT, MR ve / veya PET-BT tetkikleri takip kapsamında istendi. Nüks eden hastalar takip sırasına göre öncelikli olarak jinekolojik muayene, görüntüleme yöntemleri ve bu doğrultuda yapılan biyopsilerle tespit edildi.

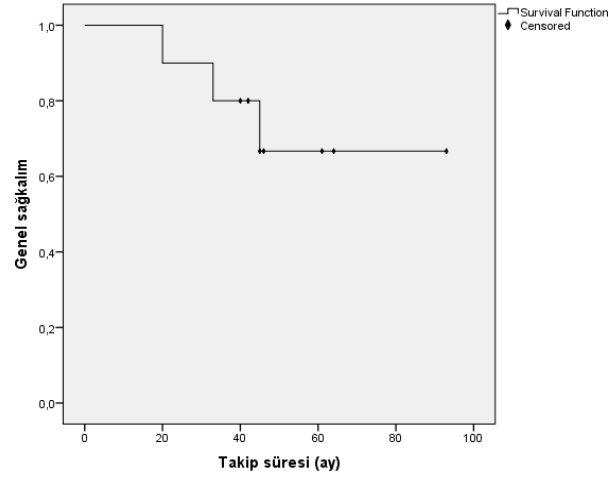
Hastaliksız sağkalım adjuvan tedavi bitimi ile nükse kadar geçen süre, genel sağkalım ise cerrahi tedavi ile hastalık veya herhangi bir nedenle meydana gelen ölüme kadar geçen süre, takip dışı kalındysa son takip tarihine kadar

olan süre baz alınarak hesaplandı.

Şekil 1: Evre IIIB olguların Hastaliksız Sağkalım Kaplan-Meier Grafiği



Şekil 2: Evre IIIB Olguların Genel Sağkalım Kaplan-Meier Grafiği



İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler dağılım durumuna göre (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) ortanca kullanılarak, kategorik değişkenler ise yüzde oran olarak gösterildi. Olgular için sağ kalım analizleri kaplan meier log-rank test kullanılarak hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 10 olgunun ortanca yaşı 62 yıl (49-85) olarak bulundu. Hastaların ortanca takip süresi 45 (20-93) aydı. Olguların 5 yıllık DFS ve OS sıra ile % 50 ve % 66,7 olarak tespit edildi. Altı (%60) olguya radikal histerektomi, 4 (%40) olguya basit histerektomi yapıldı. Dört olguda vajinal, 4 olguda parametrial ve 2 olguda ise hem vajinal hem parametrial tutulum izlendi. Hastalar FIGO grade sistemine göre değerlendirildiğinde, 3(%30) olgu grade 1, 5 (%50) olgu grade2, 2 (%20) olgu ise grade3 tümör tanısı aldı. Median tümör çapı 5,2cm(12-4,5) olarak hesaplandı. Beş (% 50) olguda %50'nin üzerinde myometrialinvazyon, 5 (%50) olguda lenfovasküler alan tutulumu (LVSI), 6 (%60) olguda servikal stromal tutulum mevcuttu. Tüm hasta grubunda çıkartılan ortanca toplam lenf nodu sayısı 55 (36-102), pelvik lenf nodu sayısı 36 (17-69), paraaortik lenf nodu sayısı ise 16(12-49) olarak bulundu. Hastaların 4'ünde (%40) takipte nüks saptandı. Altı olguya adjuvan

tedavi olarak kemoradyoterapi, 1 olguya sadece pelvik radyoterapi, yaşı ileri özellikleri ve onkolojik sonuçları tablo 1 ve 2 de ayrıntılı olarak verilmiştir. olan 3 olguya ise sadece vajinal brakiterapi verildi. Hastaların klinikopatolojik

Tablo 1: Tüm olguların klinikopatolojik özellikleri

Karakteristikler	Değer (sayı, ortanca, %, aralık)
Yaş	62 (49-85)
Takip süresi (ay)	45(20-93)
Histerektomi tipi	
Tip 1	4 (%40)
Tip2/3	6 (%60)
Grade	
1	3 (% 30)
2	5 (% 50)
3	2 (% 20)
Tümör Çapı(cm)	5,2 (4-12)
Myometrial invazyon	
< % 50	5 (%50)
≥ %50	5 (%50)
CA-125	22,8 (4-600)
Total lenf nodu sayısı	52 (36-102)
Pelvik Lenf nodu sayısı	36(17-69)
Paraaortik Lenf nodu sayısı	16 (12-49)
LVSI	
Var	5 (%50)
Yok	5 (%50)
Servikal stromal tutulum	
Var	6 (%60)
Yok	4 (%40)
Vajen ve/veya parametrial tutulum	
Vajen	4 (%40)
Parametrium	4 (%40)
Vajen+Parametrium	2 (%20)

Kısaltmalar

LVSI: Lenfovasküler alan invazyonu

Tablo 2: Evre IIIB olguların klinik, histopatolojik ve onkolojik sonuçları

Hasta	Yaş (yıl)	Çap (cm)	MI	G	RL	ATv	RTv	TS (ay)	Durum
1	56	5	<%50	2	İnce bağırsak + sigmoid kolon	EBRT + VBT + KT	Cerrahi + KT	33	HNE
2	72	5,5	>%50	2	Nüks yok	EBRT + VBT + KT	-	20	HDE
3	62	4.8	>50%	2	Nüks yok	EBRT + VBT + KT	-	93	HSA
4	49	11	<%50	1	Nüks yok	EBRT + VBT	-	64	HSA
5	80	4	>50%	3	Nüks yok	VBT	-	61	HSA
6	76	12	<%50	1	Nüks yok	VBT	-	40	HSA
7	55	4.5	<%50	2	Nüks yok	EBRT + VBT + KT	-	46	HSA
8	62	10	<%50	1	Vajen cuff	EBRT + VBT + KT	Cerrahi + KT	45	HSA
9	85	5,5	>%50	2	Vajen Cuff	VBT	Cerrahi	42	HSA
10	58	4,2	>50%	3	Pelvik-paraortik LN Periton	EBRT + VBT + KT	Cerrahi + KT	45	HNE

Kısaltmalar

MI: Myometrial invazyon

G: Grade

RL: Rekürrens lokalizasyonu

ATv: Adjuvan tedavi

RTv: Rekürrens tedavisi

KT: Kemoterapi

TS: Takip süresi

LN: Lenf nodu

EBRT + VBT: Eksteranal beam radyoterapi+ vajinal brakiterapi

HDE: Hastalık dışı nedenlerden ex

HNE: Hastalık nedeni ile ex

HSA: Hastaliksız sağ

TARTIŞMA

Son yıllarda endometrium kanserinin insidansında ve bu kansere bağlı ölüm oranında belirgin bir artış vardır (2). Bunun nedenlerine bakıldığında morbid obezite, agresif histolojik tipler ve ileri evre hastalık olarak bildirilmektedir (4). İleri evre hastalığın bir komponenti de lenfatik ve uzak organ tutulumu olmaksızın, vajen ve/veya parametriumların tutulmuş olduğu evre IIIB olgulardır. İleri evre endometrium kanserinde izole vajen ve/veya parametrium nadir görülen bir durumdur.

Bizim çalışmamızda yaklaşık 1700 endometrioid tip endometrium kanseri içinde 10 olgu (%0,6) tespit edildi. Olgularımızda 5 yıllık DFS ve OS oranı sırasıyla % 50 ve % 66,7 olarak tespit edildi. Üç olgumuzda rekürrens meydana gelmiştir.

Çalışmamızın limitasyonları arasında hasta sayısının az olması ve retrospektif olarak dizayn edilmesi sayılabilir. Fakat bunun yanında önemli avantajları vardır. Gerek ulusal gerekse uluslararası literatürde evre IIIB olguları doğrudan ele alan, homojen bir histolojik tipi konu edinen çalışma yoktur. Çalışmamızda sadece endometrioid tip adenokanser tanısı alan evre IIIB tümörler incelenmiştir. Bu yönü ile mevcut bilgi birikimine katkı niteliğindedir.

Literatüre bakıldığında Evre IIIB'yi doğrudan konu edinmiş tek çalışma 2000 yılında yayınlanmıştır. 1940 endometrium kanseri içerisinde 14 tane Evre IIIB (% 0,7) endometrium kanserideğerlendirilmiştir. Bu çalışmada olguların ortanca genel sağkalımı 17 ay olarak tespit edilmiştir (8). Bu çalışmanın bu konuyu ele almasına rağmen çok ciddi eleştirilecek noktaları vardır. Çalışmada ko-morbid problemlerden dolayı hiçbir hastaya pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılmamıştır. Yazarlar vajinaya olan metastazların direk yayılımından çok lenfatik invazyonla olduğunu, eğer lenf nodu disseksiyonu yapılmış olsaydı bunların evre atlayacağını ve çoğunun evre IIIC olabileceğini bildirmişlerdir (8). Bu doğrultuda ilginç bir şekilde evre IIIB'nin yok sayılmasını ve evre IIIC ye dahil edilmesinin tartışılabilirliğini önermişlerdir. Bu öneri geçen zaman diliminde özellikle FIGO evreleme sisteminde karşılık bulamamıştır. Öyleki FIGO 1988 evrelemedeki sadece vajinal tutulum evre IIIB iken revize edilmiş FIGO 2009 sınıflamasında parametrial tutulumda eklenerek ayrı bir sınıf olarak yerini korumuştur. Yine aynı çalışmada evre IIIA, IIIB, IIIC, IVA ve IVB için 5 yıllık OS oranları sırasıyla %45, %13, %33, %25 ve %11 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak evre IIIA ile aralarında fark olduğunu, fakat Evre IIIC, IVA ve IVB ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığını bildirmişlerdir (8). Aynı çalışmanın diğer bir eleştiri konusu ise içerdiği histolojik tiplerdir. Beş hasta endometrioid tip, 1 olgu seröz papiller tip, 2 olgu adenoskuamöz tip, 6 olgusu sınıflandırılmayan kötü diferansiye tip adenokarsinom olarak rapor edilmiştir (8). Beş yıllık OS oranının %13 olarak tespit edilmesinin sebebi cerrahi tedavideki yetersizlikler olabileceği gibi bu kötü prognozlu histolojik tiplerin etkisi de olabilir. Çok iyi bilinmektedir ki seröz, clearcell ve andiferansiye tip gibi agresif histolojik tiplerin çoğu ileri evre hastalıkta tanı almakta, hatta uterus ile sınırlı olan vakalarda dahi ekstra-uterin hastalık sıkça görülebilmektedir (9-11). Bizim çalışmamız homojen bir grup olarak sadece endometrioid tip adenokanserleri içermektedir. Tüm olgularımıza tam olarak evreleme cerrahisi uygulanmıştır. 5 yıllık DFS ve OS oranları sırasıyla %50 ve %66,7 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada endometrium kanserinin evrelerine göre 5 yıllık sağkalımları Evre IIIA için %60, evre IIIB için %30 evre IIIC için %52 olarak bildirilmektedir (12).

Evre III endometrium kanserinin alt gruplarıyla ilgili literatürdeki çalışmalarda çelişki mevcuttur. Ayhan ve arkadaşlarının(13) evre III endometrium kanseri tanısı konulan 62 olguyu içeren çalışmalarında median takip süresi 62 ay olup

evre IIIA (n:26) hastalıkta 5 yıllık DFS ve OS sırasıyla %60 ve %68 olarak, evre IIIC (n:42) için ise sırasıyla %57 ve %62 olarak bulunmuşlardır. Bu çalışmada ilginç olan evre IIIA ve IIIC arasında hem hastaliksız hem de genel sağ kalım açısından fark izlenmemiştir. Bu çalışmada evre IIIB olan hastalar yok, fakat evre IIIA ve IIIC'nin DFS ve OS oranları bizim çalışmamızla benzerdir. Bizim çalışmamızda 45 aylık takip süresinde evre IIIB için 5 yıllık DFS ve OS oranları sırasıyla %50 ve %66,7 olarak bulundu.

Tüm histopatolojik alt grupların dahil edildiği evre III 94 hastayı içeren bir çalışmada IIIA, IIIB ve IIIC için görülme sıklığı sırasıyla %60, %10 ve %30 olarak bildirildi (14). Tüm evre III'ler için 5 yıllık DFS ve OS oranları sırasıyla %38 ve %47 olarak bulunmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada evre IIIA/IIIB ile evre IIIC karşılaştırıldığında hem univarian hem de multivarian analizde sağkalım açısından dan iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (14). Bu çalışmada Ayhan ve arkadaşlarının çalışmasına benzemekte olup, bizim çalışmamızla beraber her iki çalışmayı beraber değerlendirdiğimizde bu üç alt gruplar arasında hem DFS hemde OS için sağkalım farkının olamayabileceğini düşünebiliriz. Fakat mevcut data son derece yetersizdir.

İleri evre (evre III-IV) endometrium kanserinin tedavisini standardize etmek zordur. Günümüzde kabul edilen görüş etkin bir sitoreduksiyon cerrahisini takiben multimodal bir adjuvan tedavi yaklaşımıdır (15,16). Bu anlamda günümüzdeki konsensus raporlarında ve pek çok çalışmada evre IIIB için önerilen adjuvan tedavi modaliteleri eksternal beam radyoterapi±vajinal brakiterapi±kemoterapi rejimidir. (15,17,18). Adjuvan tedavi tipinin sağkalım üzerine olan etkisi ile net değildir. Ön plana çıkan görüş radyoterapinin lokal nüksü önlediği, kemoterapinin ise sistemik nüksleri önlemede etkin olduğudur (16,19,20). Bizim çalışmamızda da kemoradyoterapinin kullanılması ön planda tutulan adjuvan tedavi yaklaşımıdır. Üç olgumuzda ileri yaştan dolayı sadece vajinal brakiterapi verildi. Bir olgumuzda EBRT+VBT, diğer 6 olguda EBRT+VBT+KT verildi.

SONUÇ

Evre IIIB endometrium kanserinin oldukça nadir olduğu gerçeği çalışmamızda birkez daha gösterilmiştir. Bu spesifik altgrup ile ilgili kesin sonuçlara varmak bu aşamada zor gözükmektedir. Literatürdeki bilgi birikimi bu evre için oldukça sınırlıdır. Bizim incelememize göre bu çalışma hem ulusal hem de uluslararası literatürdeki evre IIIB olgularını standardize eden tek çalışmadır. Bu nadir ve özellikli alt grup için daha geniş hasta sayılarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017 Jan;67(1):7-30.
2. Lewin SN. Revised FIGO staging system for endometrial cancer. Clin Obstet Gynecol 2011 Jun;54(2):215-8.
3. Barth JA. [Revised FIGO staging for corpus and vulvar carcinoma]. Zentralbl Gynakol 1990;112(22):1437.
4. 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. Am J Obstet Gynecol 2008 Feb;198(2):218 e1-6.
5. Smith RS, Kapp DS, Chen Q, Teng NN. Treatment of high-risk uterine cancer with whole abdominopelvic radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Oct 1;48(3):767-78.

6. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spiratos 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. *J Clin Oncol* 2006 Jan 1;24(1):36-44.
7. Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, Mishima M, Yokota H, Nagano H, et al. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997;75(12):1836-41.
8. Nicklin JL, Petersen RW. Stage 3B adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 2000 Aug;78(2):203-7.
9. Mehta N, Yamada SD, Rotmensch J, Mundt AJ. Outcome and pattern of failure in pathologic stage I-II papillary serous carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Nov 15;57(4):1004-9.
10. Sari ME, Meydanli MM, Turkmen O, Comert GK, Turan AT, Karalok A, et al. Prognostic factors and treatment outcomes in surgically-staged non-invasive uterine clear cell carcinoma: a Turkish Gynecologic Oncology Group study. *J Gynecol Oncol* 2017 Jul;28(4):e49.
11. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Aug 1;50(5):1145-53.
12. Pecorelli S, Favalli G, Zigliani L, Odicino F. Cancer in women. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 Sep;82(3):369-79.
13. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Aksu T, Yuce K. Surgical stage III endometrial cancer: analysis of treatment outcomes, prognostic factors and failure patterns. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23(6):553-6.
14. Kuku S, Williams M, McCormack M. Adjuvant therapy in stage III endometrial cancer: treatment outcomes and survival. a single-institution retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2013 Jul;23(6):1056-64.
15. van Wijk FH, van der Burg ME, Burger CW, Vergote I, van Doorn HC. Management of surgical stage III and IV endometrioid endometrial carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Cancer* 2009 Apr;19(3):431-46.
16. Alvarez Secord A, Havrilesky LJ, Bae-Jump V, Chin J, Calingaert B, Bland A, et al. The role of multi-modality adjuvant chemotherapy and radiation in women with advanced stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007 Nov;107(2):285-91.
17. Benedet JL, Bender H, Jones H, 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 Aug;70(2):209-62.
18. 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. *Ann Oncol* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi33-8.
19. Secord AA, Havrilesky LJ, O'Malley DM, Bae-Jump V, Fleming ND, Broadwater G, et al. A multicenter evaluation of sequential multimodality therapy and clinical outcome for the treatment of advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009 Sep;114(3):442-7.
20. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 May 15(5):CD010681.