

**T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı  
Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ahmet ÖBER**

**EVRE II - III ENDOMETRİUM KANSERİNDE POSTOPERATİF  
RADYOTERAPİNİN YERİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Hazırlayan: Dr. Ayşe YILDIRIM**

**İstanbul, 2005**

**T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı  
Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ahmet ÖBER**

**EVRE II - III ENDOMETRİUM KANSERİNDE POSTOPERATİF  
RADYOTERAPİNİN YERİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Hazırlayan: Dr. Ayşe YILDIRIM**

**İstanbul, 2005**

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen ana bilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ahmet ÖBER'e, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sait OKKAN'a, Sayın Prof. Dr. Sedat TURKAN'a, Sayın Prof. Dr. Gülyüz ATKOVAR'a, Sayın Prof. Dr. Sedat KOCA'ya ve Sayın Prof. Dr. Ömer UZEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yakın ilgisini ve desteğini hissettiğim Sayın Doç. Dr. Fazilet ÖNER DİNÇBAŞ'a ve Doç. Dr. Nuran BEŞE'ye, uzmanlık tezimin hazırlanması sırasında ve çalışmalarım süresince ilgi ve bilgisini benimle paylaşan ve mesleki kariyerimde bir adım daha ilerlememi sağlamış olan Sayın Doç. Dr. İsmet ŞAHİNLER'e, tez çalışmam sırasında göstermiş olduğu manevi destek ve özverisinden dolayı Uzm. Dr. Didem ÇOLPAN ÖKSÜZ'e, tüm bu süreçte yanımda olduğunu hissettiğim Dr. Cenk UMay ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

<b>GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>1</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>11</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>20</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>28</b>
<b>SONUÇ .....</b>	<b>33</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>34</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>36</b>

## GENEL BİLGİLER

Endometrium kanseri jinekolojik tümörler içinde en sık görülenidir. Genelde erken semptom vermesi nedeniyle, olguların yaklaşık olarak %80'i hastalık uterusu sınırlı iken başvurur. Uzun süre uterusu sınırlı kalabilen tümör, daha sonra diferansiyasyon derecesine göre lokal yayılım gösterir. İyi diferansiye tümörler genelde uterus kavitesine doğru büyüme gösterirken, kötü diferansiye olanlar myometriuma invaze olma eğilimindedirler (25). Myometrium invazyonundan sonra servikse, vajinaya, mesaneye ve rektuma direkt olarak yayılım gösterebilir.

Etiyolojisinde östrojenin sorumlu olduğu savunulmaktadır (19). Endometrium kanseri; nulliparlarda, polikistik over hastalığında, geç menapozda, ekzojen östrojen kullananlarda ve tamoksifen kullanımında normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir (20). Ayrıca hipertansiyon, obezite, geç menapoz gibi fenotipik özellikler riski arttırmaktadır (21). Basit endometrial hiperplazilerin %1'inde, kompleks hiperplazilerin ise %3'ünde kansere dönüşüm bildirilmiştir (22). Atipi ve glandüler hiperplazi karsinom riskini arttırmaktadır (4,6). Endometrium kanseri, sıklıkla postmenapozik kadınlarda görülür. İleri yaş kötü prognostik faktör olarak görülmektedir (4,6).

Endometrium kanseri histolojik olarak; endometrioid adenokarsinom, müsinöz karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, pür skuamöz karsinom, indiferansiye karsinom, mikst ve metastatik karsinom olarak alt gruplara ayrılır (33). Olguların %75-80'ini endometrioid adenokarsinoma oluşturmaktadır. Bu grupta, papiller, sekretuar, silier ve skuamöz diferansiyasyon gösterenler (adenoskuamöz ve adenoakantoma) olarak alt tiplere ayrılır. Daha nadir görülen seröz, berrak hücreli ve pür skuamöz karsinomlar endometriumdan gelişen en agresif kanserlerdir (34,35). Grada göre; olgular grad 1,2,3 diferansiyasyon derecesine ayrılmıştır. Bu, aynı zamanda 1971 yılında FIGO tarafından önerilen klinik sınıflamanın bir parçasını oluşturmaktadır (1). Bu sınıflama uzun yıllar kullanılmış ancak patolojik kriterlerin yetersizliği ve sadece klinik parametrelerin değerlendirilmesi yetersiz evrelemeye neden olmuştur. 1988 yılında FIGO tarafından tekrar gözden geçirilmiş ve cerrahi evreleme sistemi kabul edilmiştir. 1971 FIGO sınıflamasında, uterus büyüklüğü prognostik öneme sahip iken 1988'deki değişiklikten sonra servikal gland ve stromanın tutulumu önem kazanmıştır. Ayrıca myometriyum invazyon derecesi eski sınıflamada yüzeysel, orta ve derin olarak değerlendirilirken günümüzde invazyon derinliği ölçümü yapılarak 1/2 iç veya 1/2 dış invazyon olarak bildirilmektedir. Peritoneal sitolojinin pozitifliği ve pelvik, paraaortik lenf bezlerinin tutulumu da yeni evrelemeye eklenerek, evre 3'ün alt gruplarının oluşturulmasında yer almıştır. 1971 ve 1988 FIGO evreleme sistemleri Tablo-1 ve Tablo-2'de gösterilmiştir (1,2).

Tablo-1: FIGO 1971 Evreleme Sistemi

<b>Evre 1</b>	Tümör endometriumda sınırlıdır
Grad 1	Yüksek diferansiye karsinom
Grad 2	Solid alanlar içeren diferansiye adenokarsinom
Grad 3	Solid komponenti çok olan veya tamamen undiferansiye karsinom
<b>Evre 1a</b>	Uterus kavitesinin uzunluğu < 8cm
<b>Evre 1b</b>	Uterus kavitesinin uzunluğu $\geq$ 8 cm
<b>Evre 2</b>	Tümör korpus ve servikse invazedir
<b>Evre 3</b>	Tümör gerçek pelvisi aşmadan, korpus dışına yayılmıştır (Vajen duvarı veya parametrium invaze olabilir.)
<b>Evre 4</b>	Mesane/Rektum yayılımı veya uzak metastaz

Tablo-2: FIGO 1988 Evreleme Sistemi

<b>Evre 1a</b>	Tümör endometriyumda sınırlıdır
<b>Evre 1b</b>	Myometriyumun 1/2 sinden azı tutulmuştur
<b>Evre 1c</b>	Myometriyumun 1/2 sinden fazlası tutulmuştur
<b>Evre 2a</b>	Endoservikal glanduler tutulum varlığı
<b>Evre 2b</b>	Servikal stromal invazyon varlığı
<b>Evre 3a</b>	Tümörün, seroza, adneks veya peritoneal sitolojide bulunması
<b>Evre 3b</b>	Vajen metastazı
<b>Evre 3c</b>	Pelvik ya da paraaortik lenf bezi metastazı varlığı
<b>Evre 4a</b>	Mesane ya da barsak mukoza invazyonu
<b>Evre 4b</b>	İntraabdominal dahil olmak üzere uzak metastazlar

### **Prognostik Faktörler**

En önemli prognostik faktör evredir. 5 Yıllık sağkalım sonuçları evre 1-4 için sırasıyla, %80-90, %51-60, %26-30 ve %5-15 olarak bildirilmektedir (4,14). Bir diğer önemli prognostik faktör derin myometrial invazyondur. Derin myometrial invazyonu olanlarda pelvik lenf nodu metastazı ve rekurrens oranları daha yüksek olarak bildirilmektedir (24). Histolojik grad diğer bir prognostik faktördür. Evre 1 olgularda 5 yıllık yaşam oranı grad 1'de %90'lar



seviyesinde iken, grad 3'te bu olasılık %65-70'e gerilemektedir (36,37). Yüksek gradlı olgularda pelvik rekurrens ve uzak metastaz daha yüksek oranda görülmektedir (4,23). Lenfo-vasküler tutulum, peritoneal sitoloji pozitifliği ve yaşın ileri olması da kötü prognostik faktörlerdendir (38,30,40).

### **Tedavi Yaklaşımı**

Endometrium kanserinde; hastalığın evresi, histolojik tip, grad, myometrial invazyon derecesi, lenfovasküler tutulum gibi prognostik faktörler ve hastanın genel durumu göz önüne alınarak, uygulanacak tedavi yaklaşımı cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi olarak belirlenmelidir.

### **Cerrahi Tedavi**

Endometrium kanserinde ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Cerrahi yaklaşım total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi (TAH-BSO) olmalıdır. Grad 1 histolojili evre-1 hastalarda nodal tutulum insidansı %0-10 gibi çok düşük oranda olduğu için rutin lenf nodu örnekleme genelinde önerilmemektedir (24,25). Bu grubun dışında kalan erken evre hastalarda peritoneal yıkama ve pelvik-paraaortik lenf nodu örnekleme, ileri evre olgularda ise lenfadenektomi yapılmalıdır (54,55).

## Radyoterapi

Günümüzde radyoterapi sıklıkla cerrahi tedaviye adjuvan olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, medikal olarak opere edilemeyen hastalarda primer tedavi olarak uygulanmaktadır.

Endometrium kanserinde cerrahi tedaviden sonraki en önemli sorun pelvik nüks olmasıdır. Vajen kubbe nüksü sıktır ve adjuvan radyoterapi ile vajinal kubbe nükslerinin oranı %12-15'lerden, %1-2'lere gerilemiştir (4,16). Pelvik ve paraaortik lenf bezlerine metastaz oranları da, adjuvan radyoterapiyle %14'den %4'lere inmiştir (26).

Medikal olarak inoperabl olgularda primer radyoterapi uygulanmaktadır. 5 Yıllık sağkalım evre-1 olgularda cerrahi ve radyoterapi ile %70-80 iken, sadece radyoterapi ile %57 oranındadır (17).

Teknik olarak, radyoterapi, eksternal pelvik ışınlama ve intrakaviter brakiterapi olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Eksternal pelvik radyoterapide yüksek enerjili fotonlar tercih edilmelidir. Tedavi alanı olarak; Ön ve arka alanlardan karşılıklı paralel iki alan veya komplikasyonların daha az gözlendiği dört alan kutu tekniği (ön-arka ve iki yan alan) kullanılır (ICRU 50 ve 62). Ön-arka karşılıklı paralel alan tekniğinde; alanın üst kenarı L4-L5

intervertebral aralık, alt kenarı obturator foraminaların alt sınırı, yan kenarları küçük pelvisi oluşturan iliak kemiğin iç kenarının 1,5-2 cm lateralini kapsayacak şekilde olmalıdır. Dört alan kutu tekniğinde ise; ön-arka karşılıklı paralel alanlara ek olarak, 90 ve 270 derecelerden iki yan alan eklenmiştir. Yan alanların sınırları; proksimal ve distalde, ön-arka alanın üst ve alt sınırlarının lateral iz düşümü, önde simfis pubis önü ile arkada S3-S4 aralığı kapsayacak şekilde belirlenmiştir. İzosentrik teknikte, günlük doz 1.8-2 Gy olacak şekilde toplam eksternal pelvik doz 45-50.4 Gy olmalıdır. Abdominopelvik radyoterapi uygulanması gereken endikasyonlarda ise, alanın üst kenarı diyafragma altındaki peritoneal refleksiyonu, yan kenarları ise flank olarak adlandırılan karın yan duvarındaki peritoneal refleksiyon kapsamalıdır. Alt kenar pelvis alanının alt kenarı ile aynıdır. Bu tedavi alanına SSD tekniği ile karşılıklı olarak günlük 120 cGy dozla toplam 2520 cGy verilir. Daha sonra standart pelvis alanına geçilerek tedaviye devam edilir. 12 Gy'de arka alandan böbrek lojları, 20 Gy'de ön ve arka alanlardan karaciğer loju korunur. Paraaortik lenfadenopati varsa pelvis bölgesi ile birlikte paraaortik bölgeye de radyoterapi uygulanır.

Pelvis bölgesine verilebilecek eksternal toplam doz 50-54 Gy'de tutulmalıdır. Daha yüksek eksternal doz uygulaması, çevre normal dokularda komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle pelvis içi lokal kontrol sağlayacak daha yüksek dozlara intrakaviter tedavi eklenerek ulaşılabilir (53 ).

İntrakaviter tedavide, daha önceleri Radyum tüpü ve Heyman-Simon kapsülleri kullanılırdı. Kullanım zorluğu ve kullananın yüksek kontaminasyon riski nedeniyle terk edilerek yerine Cesium-137 ve İridyum-192 kaynakları kullanılmaya başlanmıştır. Bu kaynaklar sonradan yüklemeli (afterloading) ve yüksek doz hızlı (HDR) olup, tandem ve ovoid adı verilen aplikatörler kullanılarak uygulanır. Opere edilmiş hastalarda, vajen kubbesine iki adet ovoid yerleştirilerek, birer hafta arayla 3 kez vajen mukozasına toplam 15 Gy verilir. Primer radyoterapi uygulanan hastalarda ise tandem uterus kavitesine, ovoidler vajen kubbesine yerleştirilerek haftada 2 uygulamayla toplam 27.5 Gy verilir. Bu sayede 70-80 Gy toplam doza çıkılabilmektedir.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde operasyon sonrası gönderilen endometrium kanserli olgularda radyoterapi endikasyonları Tablo-3 ve Tablo-4'de gösterilmiştir (18).

Tablo-3

<b>EVRE-1</b>	<b>1A</b>	<b>1B</b>	<b>1C</b>
Grad 1	-	-	RT
Grad 2	-	İCRT	RT
Grad 3	*RT	RT	RT

\*RT: Eksternal pelvis RT + İntrakaviter RT

Tablo-4

<b>EVRE</b>	<b>EKSTERNAL RT</b>	<b>İNTRAKAVİTER RT</b>
Evre-2	Post-operatif	+
Evre-3*	Post-operatif	+
Evre-4A	Post-operatif	+

\* Evre-3A olgularda ve histolojisi seröz papiller ve clear cell olanlarda, abdominopelvik radyoterapi, Evre-3c olgularda paraaortik len nodu pozitifliği varsa, ek olarak paraaortik alana da radyoterapi uygulanır.

## **Medikal Tedavi**

İleri evre endometrium kanserinde ve adjuvan tedavide hormonoterapi uygulamaları ile ilgili çalışmalar vardır. GOG'un yayınladığı raporlarda adjuvan olarak medroksiprogesteron kullanımının, lokal ileri ve nüks endometrium kanserli olgularda %8 tam, %6 parsiyel cevap oranı sağladığı bildirilmiştir (27). Cevap oranı yüksek olanlar, iyi diferansiye ve östrojen-progesteron reseptör pozitifliği olan olgulardır. Ancak daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarda cevap oranlarında önemli farklılıklar saptanmamıştır (28). İleri evre olgularda doksorubisin, sisplatin ve paklitakselle yapılan tek ve kombine kemoterapi rejimleri ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (29,30,31).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak-1978 ile Aralık-2002 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalına, opere endometrium kanseri tanısıyla refere edilen ve evresi 2-3 olan 167 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

En genç olgu 28, en yaşlı olgu 82 yaşındadır ve medyan yaş 58 olarak bulunmuştur. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo-5’de gösterilmiştir.

Tablo-5: Yaş gruplarına göre dağılım

YAŞ GRUBU	OLGU SAYISI	N (%)
20-29	1	0.6
30-39	5	2.9
40-49	28	16.8
50-59	60	35.9
60-69	58	34.8
70-79	14	8.3
80-89	1	0.6
<b>TOPLAM</b>	<b>167</b>	<b>100</b>

Evrelendirme sistemi olarak 1988 yılında FIGO tarafından önerilen cerrahi evreleme kullanılmıştır (Tablo-2) (2). 1988 öncesi döneme ait bütün olgular bu evreleme sistemine uygun olarak yeniden evrelendirilmiştir. 167 olgunun, 70'i evre-2, 97'si evre-3'dür. Olguların alt gruplarla birlikte evrelere göre dağılımı Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6: Evrelere göre dağılım

<b>EVRE</b>	<b>OLGU SAYISI</b>	<b>N (%)</b>
2A	31	16.8
2B	39	21.5
3A	60	35.3
3B	10	6
3C	27	15.6
<b>TOPLAM</b>	<b>167</b>	<b>100</b>



Evrelere göre hasta özellikleri Tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo-7

<b>Özellikler</b>	<b>EVRE-2</b>	<b>%</b>	<b>EVRE-3</b>	<b>%</b>
<b>Histoloji</b>				
Adenokarsinom	55	78.6	75	77.3
A.papiller karsinom	7	10	10	10.3
A.akantom	3	4.3	2	2.1
A.skvamöz	2	2.9	6	6.2
Diğer	3	4.3	4	4.1
<b>Grad</b>				
1	17	24.3	30	30.9
2	30	42.9	37	38.1
3	17	24.3	24	24.7
Bilinmeyen	6	8.6	6	6.2
<b>Operasyon</b>				
TAH-BSO	44	62.9	42	43.3
TAH-BSO-PLÖ	14	20	30	30.9
TAH-BSO-PLA	12	17	21	21.6
Subtotal	-	-	4	4.1
<b>M.İnvazyon</b>				
< 1/2	17	24.2	22	22.7
≥ 1/2	50	71.4	61	62.9
Bilinmeyen	3	4.4	14	14.4
<b>Periton Sitolojisi</b>				
Yapılmamış	37	52.9	44	45.4
Negatif	33	47.1	32	33
Pozitif	-	-	21	21.6
<b>TOPLAM</b>	<b>70</b>	<b>41.91</b>	<b>97</b>	<b>58.08</b>

Grad ile myometrial invazyon derinliği arasındaki ilişki istatistiksel anlamlıdır (p=0.003). Tablo-8’de gösterilmiştir.

Tablo-8: Grad-Myometrium invazyonu derinliği (p=0.003)

	<b>Myometrium İnvazyonu</b>			
	<b>&lt; 1/2</b>	<b>≥ 1/2</b>	<b>Bilinmeyen</b>	<b>TOPLAM</b>
Grad 1	12	28	7	47
Grad 2	10	56	1	67
Grad 3	12	23	6	41
Bilinmeyen	5	4	3	12
<b>TOPLAM</b>	<b>39</b>	<b>111</b>	<b>17</b>	<b>167</b>

Olguların operasyon sonrası histolojik değerlendirilmeleri Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: Histolojik dağılım

<b>PATOLOJİ</b>	<b>OLGU SAYISI</b>	<b>N (%)</b>
*Adenokarsinom	130	77.8
Adenopapiller karsinom	17	10.2
Adenoskuamöz karsinom	8	4.8
Adenoakantom	5	3
**Diğerleri	7	4.2
<b>TOPLAM</b>	<b>167</b>	<b>100</b>

\* Dosya bilgilerinden alt gruplara ayıramamıştır.

\*\* Berrak hücreli karsinom 4, Mikst tip karsinom 2, Müsinöz karsinom 1

Periton sitolojisi 86 olguda değerlendirilmiştir. 86 Olgunun 21'inde pozitifdir (%24). 21 Olgunun 5'inde aynı zamanda pelvik ve /veya paraaortik lenf bezi metastazı vardır.

Olgulara uygulanan cerrahi yaklaşım Tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-10: Cerrahi Yaklaşım

<b>OPERASYON</b>	<b>OLGU SAYISI</b>	<b>N %</b>
TAH-BSO	86	51.5
TAH-BSO-PLÖ	44	26.3
TAH-BSO-PLA	33	19.8
Subtotal	4	2.4
<b>TOPLAM</b>	<b>167</b>	<b>100</b>

TAH-BSO: Total abdominal histerektomi- Bilateral salpingo-ooferektomi

PLÖ: Pelvik lenf nodu örnekleme

PLA: Pelvik lenfadenektomi

## **Radyoterapi Tekniği**

167 olguya eksternal ve/veya intrakaviter radyoterapi uygulanmıştır. 152 olguya eksternal ve internal radyoterapi, 15 olguya sadece eksternal radyoterapi uygulanmıştır. 15 olgunun 4'ünde eksternal radyoterapi sırasında veya hemen sonrasında progresyon saptandığı için intrakaviter tedavi uygulanmamıştır.

Eksternal tedavi cihazı olarak 52 olguda Kobalt-60, 60 olguda Lineer akseleratör kullanılmıştır.

Radyoterapi alanları evrelere göre Tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo-11: Radyoterapi Alanları-Evre

<b>EVRE</b>	<b>PELVİS</b>	<b>ABDOMİNOPELVİK</b>	<b>PARAAORTİK</b>	<b>TOPLAM</b>
<b>Evre-2</b>				
2A	31	-	-	<b>31</b>
2B	39	-	-	<b>39</b>
<b>Evre-3</b>				
3A	39	21	-	<b>60</b>
3B	10	-	-	<b>10</b>
3C	17	10*	1**	<b>27</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>136</b>	<b>31</b>	<b>1</b>	<b>167**</b>

\* Evre-3C abdominopelvik radyoterapi uygulanan olguların 1’i berrak hücre histolojisi, 9’u periton sıvısının pozitifliği nedeniyle.

\*\* 1 Olguya abdominopelvik ve paraaortik radyoterapi birlikte uygulanmıştır.

İntrakaviter tedavi, Kobalt-60 kaynağı içeren Curietron ve İridyum-192 kaynağı içeren Gamma-med cihazı ile yapılmıştır. Fletcher-Suit aplikatörleri kullanılmıştır. Vajen kubbesine iki adet ovoid (colpostat) yerleştirilerek vajen mukozasına toplam 24-30 Gy arasında doz verilmiştir.

## İstatistiksel Değerlendirme

Toplam 167 olgunun dosyaları Mayıs 2005’de değerlendirilmiştir. Operasyon tarihinden itibaren takipleri incelenmiştir. Takip süreleri, minimum 3, maksimum 225 olmak üzere median 30 aydır. Olgularda araştırılan prognostik faktörler aşağıdadır.

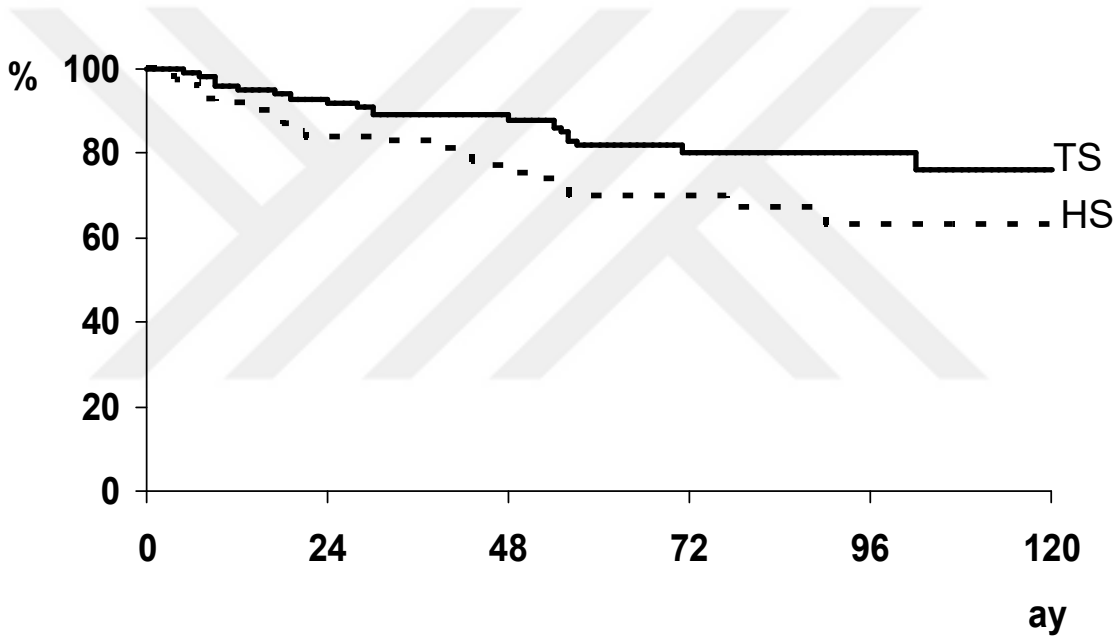
- 1- Evre
- 2- Yaş dekadları
- 3- Histolojik tip
- 4- Grad
- 5- Myometrial invazyon derecesi
- 6- Periton sitolojisi
- 7- Operasyon türü

Bu faktörlerin sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanmış, serilerin karşılaştırılması Log-rank analizi ile test edilmiştir. Gruplar arasında yüzde oranlarını karşılaştırmak amacıyla Ki-kare testi uygulanmıştır.

Erken yan etkiler ve geç komplikasyonlar RTOG/EORTC radyasyon morbidite skorlama kriterlerine göre belirlenmiştir (32).

## BULGULAR

Serimizde hastaliksız sağkalım oranları, 5 yıl için %73, 10 yıl için %68 olarak bulunmuştur. Toplam sağkalım değerlendirildiğinde, oranlar 5 yıl için %82, 10 yıl için %77'dir. (Şekil 1)



Şekil 1: Tüm olgularda 5 ve 10 yıl için

hastaliksız sağkalım (HS) ve toplam sağkalım (TS ) oranları

Evrelere göre sağkalım eğrileri elde ettiğimizde 5 yıl için hastaliksız sağkalım, evre-2'de %75, evre-3'de %70, toplam sağkalım, evre-2'de %81, evre-3'de %83 olarak bulunmuştur.

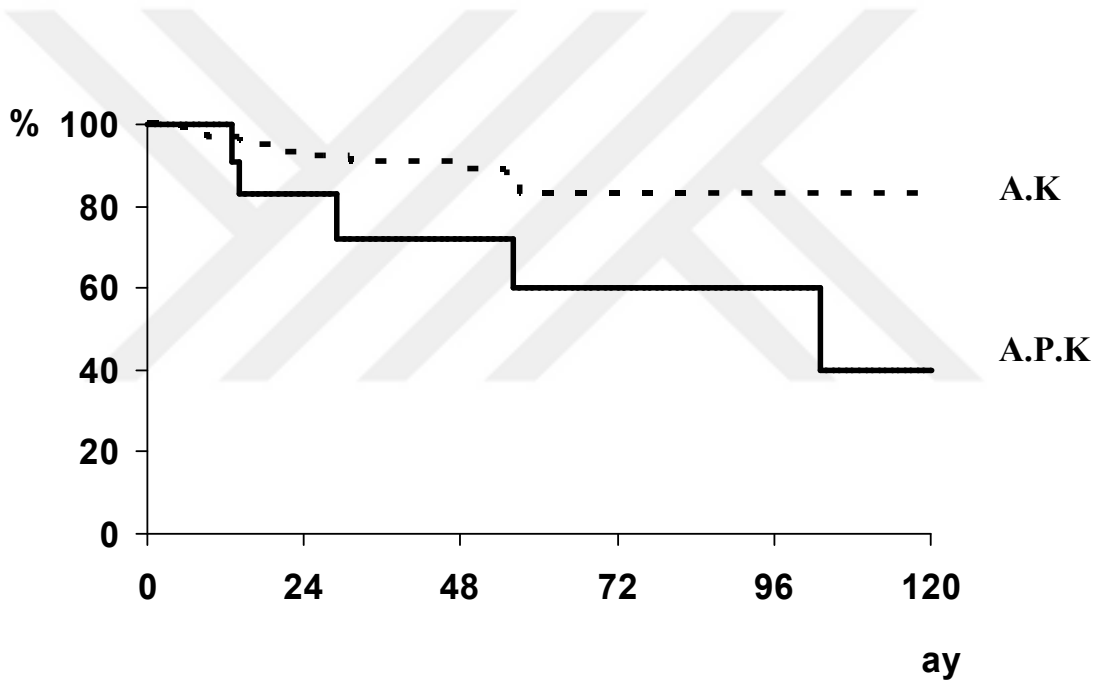


Olgular yaş dekadlarına ayrılarak sağkalım eğrileri elde edilmiştir. Bu gruplar arasında hastalısız ve toplam sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. 5 Yıl için sonuçlar Tablo-12’de gösterilmiştir.

Tablo-12: Dekad-H.S.K ve T.S.K ilişkisi

<b>DEKAD</b>	<b>H.S.K (5 YIL)</b>	<b>T.S.K (5 YIL)</b>
2	100	100
3	100	100
4	88	100
5	67	77
6	70	75
7	78	88
8	100	100

Olguların histolojik tanılarına göre sağkalım eğrileri elde edildiğinde, en büyük grubu oluşturan adenokarsinom ile diğerleri arasında hastaliksız ve toplam sağkalım değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak adenokarsinom ile alt grubu olan adenopapiller karsinom arasında toplam sağkalım açısından anlamlılık vardır ( $p = 0.01$ ). Şekil-2

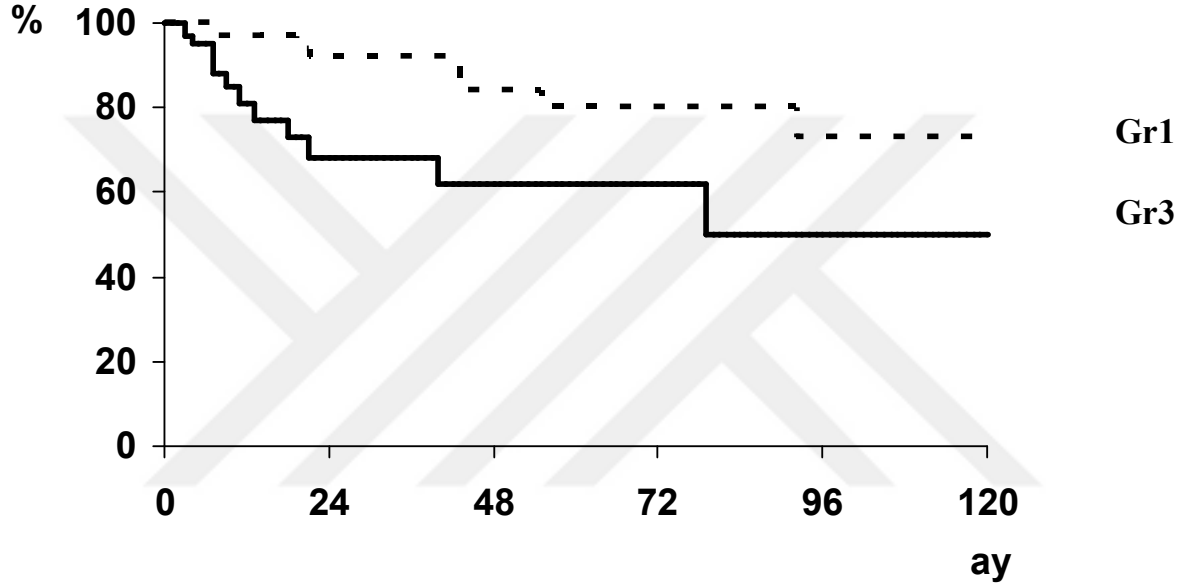


Şekil 2: Adenokarsinom ve adenopapiller karsinom

Toplam sağkalım grafiği ( $p= 0.01$ )

Olgular histolojik grada göre grad 1, grad 2 ve grad 3 olarak ayrılmışlardır. Hastaliksız sağkalım değerlendirildiğinde, istatistiksel trend görülmektedir ( $p= 0.06$ ). Gruplar arasında ise (gradı bilinmeyen 12 hasta dahil edilerek), grad 1 ile grad 3 arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmiştir

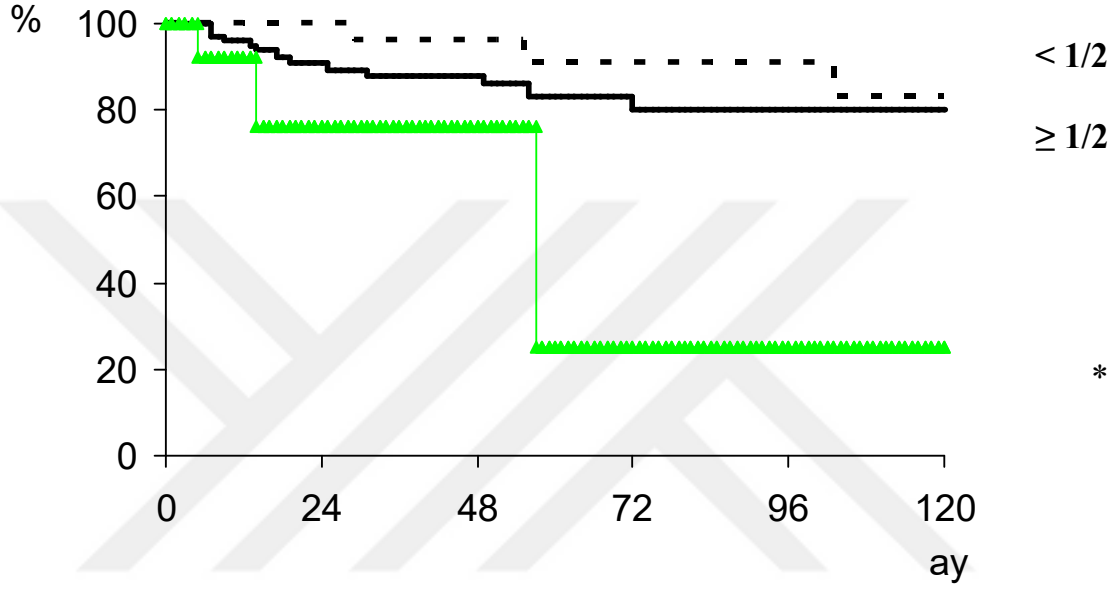
( $p=0.01$ ) (Şekil 2). 5 yıllık hastaliksız sağkalım grad 1’de %80, grad 2’de %70, grad 3’de %61 ve gradı bilinmeyen grupta ise %84.9 olarak bulunmuştur. Toplam sağkalımda anlamlılık yoktur.



Şekil 3: Grad 1 ve Grad 3 - Hastaliksız sağkalım grafiği ( $p= 0.01$ )

Olguların myometrial invazyon derinliği değerlendirilmiş olup, öncelikle invazyon olan ve olmayan olarak iki büyük gruba ayrılmıştır. Myometrial invazyon saptanan grup, invazyon derinliği 1/2'den az ile 1/2'ye eşit ve fazla olanlar olarak subgruplara ayrılmıştır. 17 olguda invazyon derecesi bilinmemektedir. Gruplar arasında, hastaliksız sağkalım için anlamlılığa yakınlık ( $p=0.05$ ), toplam sağkalım açısından anlamlılık saptanmıştır ( $p=0.003$ ) (Şekil-4). Toplam sağkalım değerleri 5 yıl için, invazyon derinliği bilinmeyen

grupta %25, myometriyumun 1/2'sine kadar invaze olanlarda %91, 1/2 ve 1/2'sinden fazla invazyon gösterenlerde %83 olarak bulunmuştur.



Şekil 4: Myometriyum invazyonu - toplam sağkalım grafiği (p= 0.003)

\* Myometriyum invazyon derecesi bilinmeyen grup

Periton sitolojisine 81 olguda bakılmadığı için sağkalım sonuçları değerlendirilmemiştir.

Olguların operasyon tiplerinin, hastaliksız ve toplam sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde anlamlılık saptanmamıştır. Sonuçlar; 5 yıllık hastaliksız sağkalım için; TAH-BSO'da %68, TAH-BSO-PLÖ'de %76, TAH-BSO-PLA'da

%83 ve subtotal histerektomi'de %50'dir. Toplam sağkalım sonuçları ise 5 yıl için sırasıyla %79, %83, %88 ve %100'dür.

Olguların takipleri değerlendirildiğinde; evrelere göre lokal nüks, uzak metastaz, 5 yıllık hastalısız ve toplam sağkalım sonuçları Tablo-13'de gösterilmiştir.

Tablo-13

<b>EVRE</b>	<b>NÜKS</b>	<b>N %</b>	<b>U.M</b>	<b>N %</b>	<b>HSK %</b>	<b>TSK %</b>
<b>Evre-2</b>	<b>2</b>	<b>2.8</b>	<b>13</b>	<b>18.8</b>	<b>75</b>	<b>81</b>
Evre-2A	1		6		72	75
Evre-2B	1		7		77	87
<b>Evre-3</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>14</b>	<b>14.2</b>	<b>70</b>	<b>83</b>
Evre-3A	2		5		74	81
Evre-3B	-		1		75	58
Evre-3C	2		8		60	94
<b>TOPLAM</b>	<b>6</b>	<b>3.6</b>	<b>27</b>	<b>16.2</b>		

L.K: Lokal kontrol, U.M: Uzak metastaz

Olgular sadece eksternal tedavi ile eksternal ve intrakaviter tedavi uygulananlar olarak iki gruba ayrılmışlardır. İki grup arasında toplam ve hastalısız sağkalım açısından istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Sadece eksternal tedavi uygulanan 14 olgudan 1'inde vajinal nüks, 4'ünde uzak metastaz gözlenirken, eksternal ve internal tedavi uygulanan 153 olgudan 5 tanesinde vajinal nüks, 23'ünde uzak metastaz gözlenmiştir. İki grup arasında lokal ve uzak kontrol açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

### **Erken Yan Etkiler ve Komplikasyonlar**

Kobalt-60 ile tedavi edilen 52 olgunun 15'inde erken, 6'sında geç komplikasyon, Lineer akseleratör kullanılan 60 olgunun 20'sinde erken, 11'inde geç komplikasyon gözlenmiştir.

Radyoterapi uygulanan 167 olgudan 42'sinde (%25) radyoterapiye bağlı erken yan etkiler, 18'inde (%10) geç yan etkiler gözlenmiştir. Bu yan etkiler RTOG'nin kriterlerine göre Grad 1-3 şeklinde skorlanmıştır. Tablo-14'de gösterilmiştir.

Tablo-14: Yan Etkiler

<b>Erken Yan Etki</b>	<b>Grad-1</b>	<b>Grad-2</b>	<b>Grad-3</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>N %</b>
Cilt	3	12	2	<b>17</b>	10
Rektal	14	7	3	<b>24</b>	14
Üriner Sistem	7	1	-	<b>8</b>	5
<b>TOPLAM</b>	<b>24</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>49</b>	<b>29</b>

<b>Geç Yan Etkiler</b>	<b>Grad-1</b>	<b>Grad-2</b>	<b>Grad-3</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>N%</b>
Cilt	1	2	1	<b>4</b>	2
Rektal	3	1	7	<b>11</b>	7
Üriner Sistem	3	2	1	<b>6</b>	4
<b>TOPLAM</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>21</b>	<b>13</b>

Toplam dozla (3780-8400 cGy), komplikasyon oranları ve dereceleri arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Kobalt-60 ile tedavi edilen olgulardan 17'sinde (%32.6), Lineer akseleratör ile tedavi edilen olguların 26'sında (%35.9) erken ve geç komplikasyon gözlenmiştir.

## TARTIŞMA

Endometrium kanseri, onkolojide tedaviye iyi sonuç veren bir gruba oluşturur. Klasik tedavi olarak cerrahi ve radyoterapi kullanımı bütün dünyada kabul görmektedir. İleri evre hastalıkta kemoterapi ve hormonoterapi ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Günümüzde endometrium kanserinin tedavisinde radyoterapi sıklıkla cerrahiye adjuvan olarak kullanılmaktadır. Ayrıca medikal olarak opere edilemeyen hastalarda primer kullanılarak da kür sağlanabilmektedir.

Yaptığımız bu çalışmada yer alan bütün olguların sağkalım eğrilerine baktığımızda, hastaliksız sağkalım 5 yıl için %73, 10 yıl için %68 olarak hesaplanmıştır. Toplam sağkalım oranları ise 5 yıl için %82, 10 yıl için %77'dir.

1988 FIGO sınıflamasına göre evrelendirilmiş endometrium kanserinde, evrelere göre 5 yıllık sağkalım sonuçları, literatürde evre 1-4 için sırasıyla %82-98, %72-85, %26-30 ve %5-15 olarak bildirilmektedir (4,14,15,52). Ancak, klinik görünümü uterusu sınırlı olup patolojik evrelemede evre-3'e uyan olgularda sağkalım %40-64'dür (52). Sadece evre-2 ve evre-3'ün değerlendirildiği bu çalışmada elde edilen sonuçlar ise evre-2'de %70, evre-3'de %65'dir. Alt grupların değerlendirilmesinde, opere olmuş 31 evre-2A olgunun



1'inde lokal nüks, 6'sında uzak metastaz, 39 evre-2B olgunun yine 1'inde lokal nüks ve 7'sinde uzak metastaz görülmüştür. Evre-2A olguların 5 yıl için hastalıksız ve toplam sağkalımları sırasıyla %72 ve %75'dir. Evre-2B için ise aynı değerler %77 ve %87'dir. Evre-3'ün alt grupları analiz edildiğinde; evre-3A'da 2 lokal nüks, 5 uzak metastaz, evre-3B'de 1 uzak metastaz, evre-3C'de 2 lokal nüks, 8 uzak metastaz görülmüştür. Hastalıksız ve toplam sağkalım 5 yıl için sırasıyla evre-3A'da %74 ve %81, 3B'de %75 ve %58, 3C'de ise %60 ve %94'dür (Tablo-13). Lokal nüks sayısının literatüre göre düşük çıkması retrospektif çalışmada veri eksikliğine bağlı olabilir.

Periton sitolojisi pozitifliği nedeniyle evre-3A kabul edilen olgularda 5 yıllık hastalıksız ve toplam sağkalım sonuçları sırasıyla %84 ve %100'dür. Seroza veya adneks tutulumu nedeniyle evre-3A olan grupta ise bu değerler sırasıyla %70 ve %73'dür. Evre-3A'nın irdelenmesinden elde edilen bu sonuçlar istatistiksel anlamlılık göstermese de, Grigsby ve ark. yaptıkları çalışmada gösterilen; uterusu sınırlı olup patolojik evreleme sonucu evre-3 kabul edilen olgularda hastalıksız ve toplam sağkalımın, uterus dışı yayılımı olan evre-3 olgulara göre daha iyi olması sonucunu desteklemektedir (52). McMeekin ve ark. ile Mariani ve ark.'nın evre-3C'nin analizini yaptıkları çalışmalarında, periton sitolojisi pozitifliği-lenf nodu tutulumu birlikteliğinin hastalıksız ve toplam sağkalımı olumsuz yönde etkilediğini göstermişlerdir (7,39). Bizim serimizde, pelvik/paraaortik lenf nodu tutulumuyla birlikte periton sitolojisi

pozitif olan evre-3C olgularda, 5 yıl için hastaliksız sağkalım oranları %41 iken, sadece lenf nodu pozitifliği nedeniyle evre-3C olan olgularda bu oran %69 olarak bulunmuştur.

Yaşın ileri olması endometrium kanserinde kötü prognostik faktörlerdendir (4,6). Yaşlı hastalarda tanı anında, yüksek myometrial invazyon ve ileri evrede olma sıklığı fazladır (30). Bu çalışmada dekadlara ayrılarak yapılan değerlendirmede yaşın; evre, myometrial invazyon, grad ve histoloji ile ilişkisi bulunmamıştır.

Histolojik diferansiyasyon (grad) ve myometrial invazyon derecesi, tümör yayılımında oldukça sensitif prognostik faktörlerdir (42,43,44,45). Her iki parametre de tedavi sonrası hastalığın ekstrauterin yayılımıyla, nodal metastaz ve rekurrens riskiyle bağlantılıdır (25,41). GOG'un 222 olguluk pilot çalışmasında, nüks oranları grad 1'de %4, grad 2'de %15 ve grad 3'de %41 olarak bulunmuştur (47). Bu çalışmada hastaliksız sağkalım sonuçlarında, grad 1 ile grad 3 arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ( $p=0.01$ ). Diferansiyasyon derecesi, kötü prognozlu histolojik tiplerde (berrak hücreli, mikst ve müsinöz), adenokarsinoma göre (alt grupları dahil) daha kötü olduğu bulunmuştur ( $p=0.002$ ). Myometrial invazyon derecesinin sağkalım sonuçlarına etkisi değerlendirildiğinde hastaliksız sağkalım için anlamlılığa yakınlık ( $p=0.05$ ), toplam sağkalım da ise anlamlılık saptanmıştır ( $p=0.003$ ).

İki önemli prognostik faktör olan grad ve myometrial invazyon derecesinin birbirleriyle ilişkisi birçok kez araştırılmış ve yüksek gradlı tümörlerde, myometrial invazyon derecesinin arttığı kanıtlanmıştır (6,14). Yaptığımız grad-myometrial invazyon derecesi karşılaştırılmasının sonuçları literatürle uyumlu bulunmuştur (p= 0.003).

Bir diğer prognostik faktör olan peritoneal sitolojinin literatürdeki yerine bakıldığında, çoğu çalışmada, peritoneal sitoloji ile tümör rekurrensi arasında bağlantı saptanmıştır (35, 48, 46). Bazı serilerde ise bu ilişki gösterilememiştir (50,51,49). Bu çalışmada peritoneal sitoloji 81 olguda yapılmadığı için sonuçlar değerlendirilmemiştir.

Endometrium kanserinin histolojisinde %75-80 oranında görülen endometrioid adenokarsinom, diferansiyasyon derecesine bağlı olarak, iyi prognozludur. 5 yıllık sağkalım %80-90'dır. Papiller tümörler özellikle seröz komponent ile birlikteliğinde, berrak hücreli ve pür skuamöz hücreli karsinomlar gibi oldukça kötü prognoz gösterirler (34,35). Çalışmamızda, papiller komponent içeren adenokarsinomların, adenokarsinomlara göre toplam sağkalım açısından daha kötü gidişli olduğunu saptanmıştır (p=0.01).

Evre 2 ve 3 endometrium kanseri tedavisinde önerilen cerrahi TAH-BSO-PLA ve periton sitolojisidir (54-55). Bu, yeterli tedaviyi sağlamanın dışında evrelemenin doğru yapılmasında ve down-staging'in önlenmesinde de temeldir (7). Yaptığımız çalışmada, cerrahi yaklaşımın sağkalım üzerine etkisi görülmemiştir ancak operasyon sonrası evreleme sonuçlarında down-staging olasılığı yönünden anlamlılığı vardır ( $p=0.04$ ). Bu sonuç, pelvik/paraaortik lenf nodu durumu bilinmeden yapılan evrelemelerde down-staging'in olabileceğini göstermektedir.

## SONUÇ

Evre 2 ve 3 endometriyum kanserinde postoperatif radyoterapi uygulamasının; hastalıksız sağkalım, toplam sağkalım ve bunları etkileyen prognostik faktörlerin araştırıldığı bu çalışmada:

Tanı anında olguların prognozunu belirleyen en önemli faktörler; histolojik tip, grad ve myometrial invazyon olarak bulunmuştur. Papiller komponentin, toplam sağkalımda olumsuz prognostik faktör olduğu görülmüştür.

Yüksek grad ve derin myometrial invazyon hastalıksız sağkalımı belirleyen faktörlerdendir ve kendi aralarında da ilişkilidirler. Ayrıca kötü prognozlu histolojik tiplerde gradda yüksektir.

Pelvik/paraaortik lenf nodu durumu bilinmeden yapılan evrelemelerde down-staging olasılığı unutulmamalıdır.

Post-operatif radyoterapi ile ortaya çıkan komplikasyon oranı düşüktür ve tolere edilebilir düzeydedir.

## ÖZET

Post-operatif radyoterapi uygulanan evre-2 ve 3 endometrium kanserli olgularda, prognostik faktörler ve uygulanan radyoterapinin sağkalım üzerine etkisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bu amaçla; Ocak-1978 ile Aralık-2002 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalına, opere endometrium kanseri tanısıyla refere edilen ve evresi 2-3 olan 167 olgu retrospektif olarak analiz edilmiştir. Medyan yaş 58'dir (28-82). FIGO evrelemesine göre; 31 olgu evre 2A, 39 olgu evre 2B, 60 olgu evre 3A, 10 olgu evre 3B ve 7 olgu evre 3C'dir. Histoloji; 130 olguda (%77.8) adenokarsinom, 17 olguda (%10.2) adenopapiller, 8 olguda (%4.8) adenoakantom, 5 olguda (%3) adenoskuamöz ve 7 olguda (%4.2) diğer tiplerdedir. Tüm olgulara intrakaviter ve/veya eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Işınlama Kobalt-60 teleterapi aygıtı veya Lineer akseleratör ile yapılmıştır. Olası prognostik faktörler olarak; evre, yaş, myometrial invazyon derecesi, grad, histoloji, periton sitolojisi ve operasyon tipi seçilmiş ve univariye analizlerle değerlendirilmiştir. Erken yan etkiler ve geç komplikasyonlar RTOG/EORTC radyasyon morbidite skorlama kriterlerine göre belirlenmiştir.

Medyan takip süresi 30 aydır (3-225). Tüm olgularda 5 yıl için hastalıksız ve toplam sağkalım, sırasıyla, %73 ve %82'dir. 4 olguda lokal nüks, 25 olguda uzak metastaz, 2 olguda ise nüks ve uzak metastaz birlikteliği görülmüştür. Tanı anında olguların prognozunu belirleyen en önemli faktörler; histolojik tip, grad ve myometrial invazyon olarak bulunmuştur (sırasıyla  $p=0.01$ ,  $p=0.01$ ,  $p=0.003$ ). Olguların 42'sinde erken yan etki, 18'inde geç komplikasyon gözlenmiştir.

## KAYNAKLAR

- 1- FIGO: Classification and staging of malign tumors in female pelvis. *Int. J. Gynecol.Obstet.* 9:172, 1971
- 2- FIGO: Corpus cancer staging. *Int. J. Gynecol. Obstet.*28: 189-193, 1989
- 3- Schorge JO, Molpus KL, Goodman A, Nikrui N, Fuller AF Jr: The effect of postsurgical therapy on stage 3 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1996 Oct; 63(1):34-39
- 4- Glasburn JR, Brady LW, Grigsby PW: Endometrium.In:Principles and Practise of Radiation Oncology.(eds.): Perez C, Brady LW. *J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Ch 55:1203-1220, 1992*
- 5- Lampe B, Kurzl R, Hantschmann P: Prognostic factors that predict pelvic lymph node metastasis from endometrial carcinoma: *Cancer.* 1994 Nov 1; 74 (9):2502-2508
- 6- Park RC, Grigsby PW, Hyman BM, Norris HJ: Corpus: Epithelial Tumors. In: Principles and practise of Gynecologic Oncology. (eds.): Hoskins WJ, Perez C, Young RCJB. *Lippincott Company, ch 28: 663-693,1992*
- 7- Mc Meekin DS, Lashbrook D, Gold M, Johnson G, Walker JL, Mannel R: Analysis of FIGO stage 3c endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2001 May ;81(2) : 273-278
- 8- Yalman D, Ozsaran Z, Anacak Y, Celik OK, Ozkok S, Ozsaran A, Hanhan M, Haydaroglu A: Postoperative radiotherapy in endometrial carcinoma: analysis of prognostik factors in 440 cases. *Eur. J. Gynecol. Oncol.* 2000; 21(3) : 311-315
- 9- Piston G, Colgan T, Levin W, Lockwood G, Manchul L, Milosevic M, Murphy J, Fyles A: Stage 2 endometrial carcinoma; prognostic factors



- and risk classification in 170 patients. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.* Vol.53, No.4, pp862-867, 2002
- 10**-Look K: Stage 1-2 endometrial adenocarcinoma evolution of therapeutic paradigms: the role of surgery and adjuvant radiation. *Int J Gynecol Cancer.* 2002 May-Jun; 12(3) : 237-249
- 11**-Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC: Assessment of prognostic factors in stage 3A endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2002 Jul; 86 (1):38-44
- 12**-Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Badzio A: Relationship between acute and late normal tissue injury after postoperative radiotherapy in endometrial cancer. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys.* 2002 Feb 1;52 (2): 476-482
- 13**-Chadha M: Gynecologic brachytherapy-2: Intravaginal brachtherapy for carcinoma of the endometrium. *Semin Radiat Oncol.* 2002 Jan; 12 (1): 53-61
- 14**-Grigsby PW, Perez C, Kuten A, Simpson J.R, Delia M.G, Camel H.M, Kao M.S, Galakatos A.E: Clinical Stage 1 Endometrial Cancer: Results of adjuvant irradiation and patterns of failure. *Int. J.Radiation Oncol. Biol phys.*21: 379-385, 1991.
- 15**-Pitson G, Colgan T, Levin W,et al. Stage 2 endometrial carcinoma: prognostic factors and risk classification in 170 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:862
- 16**-Graham J: The value of preoperative or postoperative treatment by radium for carcinoma of the uterin body. *Surg. Gynecol. Obstet.*132: 855, 1971
- 17**-Delclos L, Fletcher GH, Gutierrez AG, Rutledge RN: Adenocarcinoma of the uterus. *Am. J. Roentgenol.* 105; 603-608,1969
- 18**-Okkan S: Endometrium kanserinde radyoterapi endikasyonu ve katkısı. 6. *Ulusal Kanser Kongresi Bildirileri, S: 197, 1987*
- 19**-Ziel HK, Finkle WD: Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N. Engl J Med* 1975; 293:1167

- 20-Kelley HW, Miles PA, Buster JE, et al. Adenocarcinoma of the endometrium in women taking sequential oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1976;47:200
- 21-Wynder EL, Escher GC, Mantel N. An epidemiological investigation of cancer of the endometrium. *Cancer* 1966; 19:489
- 22-Boronow RC, Endometrial cancer and endometrial hyperplasia. In: Rutledge F, Boronow RC, Wharton JT, eds. Gynecologic oncology. *New York: John Wiley & Sons, 1976:97-116*
- 23-Aalders JG, Abeler V, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage 1 endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56:419
- 24-Lewis BW, Stallworthy JA, Codwell R, Adenacarcinoma of the body of the uterus. *Br J Obstet Gynaecol* 1970;77:343
- 25-Creasman WT, Marrow CP, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987; 60:2035
- 26-Carey M, O'Connell GJ: Good outcome associated with a standardized treatment using selective post-operative radiation with clinical stage 1 adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol. Oncol.* 1995;57:138
- 27-Thigpen JT, Blessing J, DiSaia P, et al. Oral medroxyprogesteron acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: results of therapy and correlation with estrogen and progesterone receptor levels. *Endocrinology and malignancy. Pearl River, NY:Panthenon,1986:446-454*
- 28-Lentz SS. Advanced and recurrent endometrial carcinoma:hormonal therapy. *Semin. Oncol* 1994;21:100
- 29-Barret RJ, Blessing JA, Homesley HD, et al. Circadian-timed combination doxorubisin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1993;16:494
- 30-Cheon HK, Prognosis of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1969;34:680

- 31-Thigpen JT, Buchsbaum HG, Mangan C, et al. Phase 2 trial of adriamycin in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 1976;63:21
- 32-Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 31:1341-1346,1995
- 33-Zaino R. Pathologic indices of prognosis in endometrial cancer: selected aspects encompassing the Gynecologic Oncology Group experience. In: Rosen PF, ed. *Pathology annual for 1995, part 1, vol 30.* Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1995:1-28
- 34-Kay S. Squamous cell carcinoma of the endometrium. *Am J Clin Pathol* 1974; 61:264
- 35-Kurman RJ, Scully RE. Clear cell carcinoma of the endometrium: an analysis of 21 cases. *Cancer* 1976; 37:872
- 36-Stokes S, Bedwinek J, Kao MS, et al. Treatment of stage 1 adenocarcinoma of the endometrium by hysterectomy and adjuvant irradiation: a retrospective analysis of 304 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:339
- 37-Wharam MO, Phillips TL, Bagshaw MA. The role of radiation therapy in clinical stage 1 carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976; 1:1081
- 38-Hanson MB, Van Nagell JR, Pawell DE et al. The prognostic significance of lymph-vaskuler space invasion in stage 1 endometrial cancer. *Cancer* 1985;55:1753
- 39-Mariani A, M.D, Maurice J et al. Stage 3C endometrioid corpus cancer includes distincy subgroups. *Gynecologic Oncology* 87, 112-117

- 40-Kadar N, Homesley 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
- 41-Chen Q, De la Rochefordiere A, Mouret-Fourme *et al.* *J. Facteurs pronostiques du* pp.717-723
- 42-D.M. Larson, S.K. Brost and B.R. Krawisz, Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 91(1998), pp. 355-359
- 43-Eifel P.J, Ross J, Hendrickson M. *et al.* Adenocarcinoma of the endometrium. *Analysis* (1983),pp. 1026-1031
- 44- Eifel J. The role of radiation treatment in intermediate risk endometrial cancer-pro. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Mar-Apr;15(2):408-9.
- 45-Greven KM, Corn BW, Case D, Purser P, Lanciano RM.  
Which prognostic factors influence the outcome of patients with surgically staged endometrial cancer treated with adjuvant radiation?  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Sep 1;39(2):413-418.
- 46-V.R. Harouny, G.L. Lutton, S.A. Clark *et al.*, The importance of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* (1988), pp. 394–398
- 47-Disaia P, Creasman WT: Endometrial carcinoma. in Disaia WT (ed):  
*Clinical Gynecol Oncol Mosby-Year book, Inc* 156, 1993
- 48- R.E. Zuna and A. Behrens, Peritoneal washing cytology in gynecologic cancers: Long-term follow-up of 355 patients. *J Natl Cancer Inst* (1996), pp. 1980–1987.
- 49- A. Konski, C. Poulter, H. Keys *et al.*, Absence of prognostic significance, peritoneal dissemination and treatment advantage in endometrial cancer patients with positive peritoneal cytology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

(1988), pp. 49–55.

- 50- Yazigi, M.S. Piver and L. Blumenson, Malignant peritoneal cytology as a prognostic indicator in stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* (1983), pp. 359–362
- 51- G.H. Eltabbakh, M.S. Piver, R.E. Hempling *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* (1997), pp. 373–380.
- 52- Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Clinical (stage 3) as compared to subclinical intrapelvic extrauterine tumor spread in endometrial carcinoma: a clinical and histopathological study of 175 patients. *Gynecol Oncol* 1984; 17: 64.
- 53- K.M. Greven, R.B. D'Agostino, R.M. Lanciano *et al.*, Is there a role for a brachytherapy vaginal cuff boost in the adjuvant management of patients with uterine-confined endometrial cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42 (1998), pp. 101–104
- 54- Girardi F, Petru E, Heydarfadaei M, Haas J, Winter R. Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1993 May; 49(2): 177–80.
- 55- Aoki D, Udagawa Y, Nozawa S. What are the most appropriate operation procedures for endometrial cancer? *Gan To Kagaku Ryoho*. 1995 Aug; 22(9): 1163–8.