

## Bölüm 9

# ENDOMETRİUM KANSERİNDE GÜNCEL TANI VE TEDAVİ

Sevtap SEYFETTİNOĞLU<sup>1</sup>  
Mürşide ÇEVİKOĞLU KILLI<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Endometrium kanseri (EK) kadınlarda en sık görülen genital kanserdir. Endometrial kanser vakalarının %90'ından fazlası perimenopozal kadınlarda görülür ancak yaklaşık %25'i premenopozaldır (1). Endometrial kanserlerin % 80'i erken evrede teşhis edilir ve 5 yıllık sağ kalım oranları %80'in üzerindedir (2). Endometriyal kanserin prognozu genellikle iyidir ve bu durum çoğunlukla erken teşhise, yani evre I ve endometrioid histolojiye atfedilebilir. Bununla birlikte, evre evre bakıldığında hayatta kalma oranı, yumurtalık kanserine benzer. Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) kayıtlarından elde edilen veriler, evre IV endometrial kanserli kadınlarda %15,9 'a kıyasla evre I için 5 yıllık nispi sağ kalım oranını %95,8 bildirmektedir. Ancak yine SEER verilerine göre yaşa göre ayarlanmış 5 yıllık sağ kalım yıllar içinde anlamlı olarak iyileşmemiştir. 1985 yılı verilerinde %81,81 olarak tahmin edilen oran, 2015 yılında yalnızca %83,18 e ilerlemiştir. Görülme sıklığı ve hastalığa bağlı mortalitenin artıyor olması dikkat çekmektedir. Bu durum kısmen beklenen insan ömrünün uzamasına, artan obezite ve metabolik sendrom hakimiyetinin katkısına ve ileri evre, yüksek dereceli ve agresif histolojide tümörlerin artışına bağlanmıştır (3,4).

Son yıllarda endometrial kanser biyolojisi ile ilgili çok büyük adımlar atılmıştır. Modern klinik deneyler sonucunda, yakın gelecekte tedavileri geliştirmesi muhtemel olan tüm farklı histolojik türleri tek bir hastalık olarak tedavi etmek yerine biyolojik alt kümeler hedef alınmaya başlandı. İmmünoterapi ve yeni tedavi yöntemlerinin de gelişmesi ile hem tanı hem adjuvan tedaviye bakış açısı güncellenmiştir (2).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Adana Şehir E.A.H Jinekolojik Onkoloji Kliniği, sevtaponcul@gmail.com,

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Mersin Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, mursidecevikoglu@hotmail.com,

### **Risk faktörleri:**

Endometrium kanseri için günümüzde en önemli risk faktörlerinden biri obezitedir. Karşılanmamış östrojen (süre ve doz bağımlı risk artışı) ana faktör olarak tanımlansa da genetik predispozisyon giderek artan düzeyde etiyojoloji, tanı ve tedavi yaklaşımlarına yön veren bir faktördür. Erken menarş yaşı, geç menapoz yaşı, ileri yaş, nulliparite, infertilite tanımlanmış diğer risk faktörleridir (5).

Diabetes mellitus ve hiperlipidemi de endometrial karsinom için risk faktörü olarak tanımlansa da ana faktörün obezite mi yoksa tek başına diyabet mi olduğu çalışmalarda sorgulanmıştır. Diyabet ile endometrial kanser arasındaki ilişki tartışmalıdır. BMI etkisi çıkarıldığında, endometrium kanseri ile diyabet arasındaki ilişki sadece bir çalışmada kanıtlanmıştır (5).

### **Tanı yöntemleri, histolojik ve moleküler sınıflama:**

Endometrium kanseri, histolojik yapısına ve temel risk faktörlerindeki farklılıklara göre iki gruba ayrılmıştır. Tip 1 endometrium kanseri, östrojen bağımlı, Tip 2 ise daha az östrojen bağımlı olarak sınıflandırılmıştır (4). Tip I tümörler, atipik hiperplazinin (AEH) EK için öncü lezyon oluşturabileceği endometriyal hiperplazi ile karakterize edilir. Bulgular, hücre büyümesini ve sağ kalımı düzenleyen önemli bir tümör baskılayıcı olan PTEN mutasyonunun, tip I EK için erken mutasyonel özelliği temsil eden AEH'de zaten mevcut olduğunu göstermiştir (6). En yaygın EK histotipidir, tüm yeni tanılarının %85'ini oluşturur ve genellikle tip I prototipi düşük dereceli (grade 1-2), düşük evreli iyi prognozlu endometrioid endometriyal kanserdir (7). Tip 2 EK ise anöploid, grade 3, p53 mutasyonlu, hormon reseptör negatif kanserlerdir. Bu grup kötü prognozlu non-endometrioid histolojik alt tipleri içermektedir (seröz ,berrak hücreli, miks ve andiferansiye tümörler). Histopatolojik alt tipler tablo 1 de gösterilmiştir.

**Tablo1. Endometriyal karsinomların histopatolojik tipleri**

Endometrioid karsinom
Müsinöz adenokarsinom
Seröz adenokarsinom
Berrak hücreli adenokarsinom
Farklılaşmamış karsinom
Nöroendokrin tümörler
Miks karsinom

Endometrium kanseri tanısında altın standart elbette ki endometrial biyopsidir. Patoloji spesmeninin ayrıntılı incelenmesi oldukça önemlidir. Farklı tipteki endometrial karsinomların spesifik histolojik ve moleküler özellikleri, öncü lezyonları vardır. Konvansiyonel patolojik analiz, tümör sınıflandırması için önemli bir araç olmaya devam etmektedir, ancak gözlemciler arası varyasyon mevcuttur.

Endometriyal kanserin cerrahi evrelemesi, 1988'de FIGO Jinekolojik Onkoloji Komitesi tarafından klinik evrelemenin yerini almış ve 2009'da yeniden yenilenmiştir (Tablo2). Evreleme tümörün derecelendirilmesinin ve yaygınlığının histolojik doğrulanmasını içermektedir (8).

**Tablo 2. FIGO endometrial kanser sınıflaması 2009**

FIGO EVRESİ	
<b>I</b>	Tümör uterusu sınırlı
<b>IA</b>	Myometrial invazyon yok /<%50
<b>IB</b>	Myometriumun yarısı veya daha fazlasına invazyon
<b>II</b>	Tümör servikal stromayı invaze eder, ancak uterusun ötesine geçmez.
<b>III</b>	Tümörün lokal ve/veya rejyonel yayılımı
<b>IIIA</b>	Tümör, uterus serozası ve/veya adnexlere yayılmış
<b>IIIB</b>	Vajinal tutulum ve/veya parametrial tutulum
<b>IIIC</b>	Pelvik ve/veya para-aortik metastazlar
<b>IIIC1</b>	Pozitif pelvik düğümler
<b>IIIC2</b>	Pozitif para-aortik, (pozitif pelvik lenf düğümleri olan veya olmayan)
<b>IV</b>	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasına yayılmış ve/veya uzak metastaz
<b>IVA</b>	Mesane ve/veya barsak mukozasının tümör invazyonu
<b>IVB</b>	Yaygın metastazlar, Karın içi dahil uzak metastaz ve/veya inguinal lenf nodları

Endometriyal kanserlerin %5–25'i yüksek riskli mutasyonlar 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 kolon kanseri aile öyküsü de varsa genetik danışmanlık ve ileri tetkikler önerilmelidir (9).

2013 yılında The Cancer Genom Atlas (TCGA) Research Network çalışması sonucunda tümörün moleküler karakterizasyonuna dayalı yeni bir sınıflandırma ile EK'in 4 farklı subgruba ayrılması önerilmiştir (10). POLE ultramutated (DNA polimeraz epsilon (POLE) eksonükleaz domain patolojik varyantlarının görüldüğü grup, microsatellite stability instable (MSI) hipermutasyonlu grup, kopya sayısı

düşük (microsatellite stable, MSS) düşük mutasyon yükü ile karakterize grup ve kopya sayısı yüksek (seröz benzeri) çoğunlukla p53 mutasyonu ile karakterize grup olarak sınıflandırılmıştır.

Farklı gruplar tarafından TCGA moleküler tabanlı sınıflandırmaya benzer prognostik grupları tanımlamak için üç immüno histokimyasal belirteç (p53, MSH6 ve PMS2) ve bir moleküler test (POLE'nin eksonükleaz alanının mutasyon analizi) kullanan bir tanı algoritması uygulanmıştır (11,12). British Columbia Üniversitesi'ndeki araştırmacılar, TCGA genomik sınıflandırıcısını özetlemek, ancak immünohistokimya ve gen dizilimi gibi kolayca bulunabilen yöntemleri kullanmak amacıyla bir sınıflandırma sistemi geliştirdi. Burada POLE mutasyonu, p53 IHC ve TP53 mutasyonu, PTEN, MMR IHC (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2), üç spesifik lokus için FISH (FGFR (4p16.3), SOX17 (8q11.23) ve MYC gibi belirteçler (8q24.12)) kopya sayısı gruplarını belirlemek için test edilmiştir. Sonuçta, endometrial kanserli hastaları MMR anormal, POLE mutasyonlu ve p53 anormal veya vahşi tip olarak ayıran moleküler sınıflandırıcı ProMisE olarak adlandırılmıştır. Bu yaklaşımın uygulanabilirliği, çeşitli bağımsız kohortlarda ve prospektif klinik çalışmalarda özellikle yüksek riskli tümörlerde tutarlı bir şekilde prognostik ilişki bildiren çok sayıda yayın tarafından doğrulanmıştır (13). Günümüzde endometrium kanserli hastalar klinik, moleküler ve patolojik özelliklerine göre tedavi, gidişat ve rekürrens riskini belirlemek için risk durumlarına göre sınıflandırılmıştır (9).

Genetik sınıflandırmaya ayrıntılı bakıldığında, prognoz ve adjuvan tedavi seçimi için oldukça önemli olduğu zamanla artarak kabul görmüştür (2,7,13,14). Moleküler sınıflama ile high grade-high risk sınıflaması bize bir grup hastanın prognozunun çok iyi olduğunu (bu grup POLE mutasyonu olan) ve diğer bir grup hastanın (p53 mutasyon grubu) prognozunun kötü olduğunu göstermiştir. MMRd ya da NSMP (non spesifik moleküler profil) olan grup ise intermediate prognoz grubundadır. Düşük riskli endometrium kanserlerinde moleküler sınıflama gerekli olmayabilir. Moleküler sınıflama araçları yoksa klasik patolojik geleneksel sınıflama ile sınıflandırılmalıdır (15).

ESGO ESMO ESTRO konsensusu da bu tüm EK'lerin (özellikle high risk olanlar) moleküler sınıflamaya teşvik edilmesini ve POLE mutasyonu analizi düşük risk-orta risk grubunda ihmal edilebilir olduğunu bildirmiştir (7,14). Güncel bir derlemede endometrium kanseri tanısını koyduğumuz küretaj materyali veya pipel ile biyopsi materyalinde POLE, MSI, p53 analizinin cerrahinin planlanmasında ve özellikle genç hastalarda fertilitate koruyucu yaklaşım için çok önemli olabileceği belirtilmiştir(16).

### **Görüntüleme yöntemleri:**

Endometrium kanseri, görüntülemeden bağımsız olarak geliştirilen Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) kılavuzlarına göre evrelendirilir (17). FIGO kılavuzları görüntüleme yöntemlerini rutin tanı yöntemleri olarak önerme de Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve PET/BT, endometriyal kanser hastalarının yönetiminde artan bir role sahiptir, çünkü uzak nodal veya viseral hastalık yayılımının değerlendirilmesine de olanak tanır. Endometrial kanser tanısı anında, lokal ve uzak tümör yayılımının evrelenmesi ve prognoz için görüntüleme çok önemlidir. BT, MRG ve PET/ BT'ye kıyasla hızlı ve tekrarlanabilir görüntü alımı sağlayan, nispeten düşük bir maliyetle yaygın olarak kullanılabilirlik avantajına sahiptir. Dezavantajı, küçük EK odaklarının tanınmasını, myometrial veya servikal invazyonu gibi lokal tümör yayılımının doğru değerlendirilmesini engelleyen düşük yumuşak doku kontrastıdır. Derin myometriyal invazyonun değerlendirilmesi için, %82'lik özgüllük ile %83'lük bir duyarlılık ve %58 ile %76 arasındaki genel evreleme doğruluğu tanımlanmıştır (18). Lokal evreleme için MRG, üstün kontrast çözünürlüğünden ve mükemmel yumuşak doku farklılaşmasından yararlanır. MRG'nin diğer faydaları arasında radyasyona maruz kalma olmaması, iyotlu kontrast madde ihtiyacının olmaması ve yüksek esneklik, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı görüntüleme gibi fonksiyonel görüntülemelerin kolay entegrasyonu yer alır. Dezavantajları ise BT'ye kıyasla daha düşük kullanılabilirlik, daha uzun görüntüleme süreleri, klostrofobi ve kalp pili gibi kontrendikasyonlar ile ilgili düşük hasta uyumunu içerir. Rutin olarak tavsiye edilmemesine rağmen, çalışmalar difüzyon ağırlıklı MRG'nin myometriyal invazyon değerlendirmesi, yanıt değerlendirmesi ve prognoz için ek değere sahip olabileceğini göstermiştir (19).

MRG EK'in evrelemesi ve preoperatif değerlendirmesi için en doğru görüntüleme yöntemi olarak kabul edilse de, vakaların çoğu cerrahi ile tedavi edildiğinden tedavi öncesi MRG'nin değeri kesin olarak kabul edilmemektedir. Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (ESUR) Endometriyal Kanser Evreleme kılavuzlarına göre, endometriyal kanserde MRG endikasyonları şunları içerir: yüksek dereceli, seröz veya berrak hücreli adenokarsinomlar; servikal stroma uzantısı ve evre III ve IV hastalığın doğrulanması dahil ileri hastalık şüphesi; lenf nodu örnekleme için bir yol haritası olarak lenf nodu büyümesi taraması; cerrahi evreleme için tıbbi kontrendikasyon; ve kürtaj yapılamayan endometriyal kanser şüphesidir (örneğin, servikal stenoz). MRG'nin endovajinal ultrason üzerindeki üstünlüğü kesin olarak gösterilememiştir. Bununla birlikte MRG, myometrial, servikal ve nodal tutulumun aynı anda doğru bir şekilde değerlendirilmesine izin veren tek

modalite olması gibi önemli bir avantaja sahiptir. Dinamik kontrastlı MRG tümörün myometriyumdan daha iyi ayırt edilmesini sağlar (20). Pelvik ve para-aortik lenfadenopatiyi değerlendirmek için BT'nin duyarlılığı %52 ila 92 arasında değişir, MRG için ise tanısal doğruluk %55 ila 77 arasında tanımlanmıştır (21).

### **Prognostik faktörler:**

Endometrial kanser ile ilgili en önemli prognostik faktörler tümörün grade, histolojik tip, miyometrial invazyon, servikal tutulum, tümör büyüklüğü, lenfovasküler alan invazyonu (LVAI) ve lenf nodlarının durumudur (3). En önemli prognostik faktör evre olup %80'i evre I'de tanı almaktadır. İleri yaş rekürrens riski için bağımsız bir prognostik değişkendir (22). Non-endometrioid kanserlerde derin miyometrial invazyon veya lenf nodu metastazı yoksa dahi, artan rekürrens ve uzak metastaz riskiyle prognoz kötüdür. LVAI EK'nin tüm histolojik tipleri için rekürrens ve sağkalım açısından bağımsız prognostik faktördür (23).

### **Tedavi:**

EK'nin ana tedavisi histerektomi, bilateral salpingooferektomi, gereğinde peritoneal sitoloji ve cerrahi evreleme olup mümkün olan her vakaya uygulanabilir. Non-endometrioid kanserlerde omentektomi ile appendektomi ve peritoneal biyopsi de prosedüre eklenebilir (24). Lenfadenektominin sağ kalım üzerine etkisini araştıran kapsamlı bir çalışmada olumlu etkisi saptanmamış, postoperatif komplikasyon oranı yüksek saptanmıştır (25). Başka bir çalışmada ise olumlu etkisi bulunmuştur (8, 26). Lenfadenektomi özellikle erken evre hastalıkta morbidite ve mortaliteyi artırdığı için, sistematik lenf nodu disseksiyonu (LND) kararı risk faktörleri varlığı ve sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi ile belirlenebilir (27).

Selektif veya sistematik lenfadenektomi yapılması konusunda ise fikir birliği yoktur. Pelvik lenf nodu pozitifliği olan olguların yarısından fazlasında paraaortik lenf nodu metastazı da saptanmaktadır ve bunların yaklaşık %67'sinde metastazlar inferior mezenter arter seviyesinin üstünde saptanmaktadır (26).

Fertilitesini korumak isteyen ve bunun için uygun olan erken evre hastalar, morbid obez, yüksek operasyon riski olanlar ve klinik olarak çıkartılamayacak tümörü olan hastalarda ayrıntılı bilgilendirme, risk belirlenmesi sonrasında primer cerrahi uygulanmayabilir (28).

**Tablo 3: Endometrioid tip EK de primer tedavi yaklaşımı (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzu önerileri):**

<b>Uterusta sınırlı</b>	TH + BSO + cerrahi evreleme Cerrahiye uygun olmayan hastalarda pelvik RT ve/ veya brakiterapi Seçilmiş hastalarda hormon tedavisi
<b>Servikal tutulumu veya şüphesi olan</b>	TH, BSO ve cerrahi evreleme Pelvik RT + brakiterapi takiben TH + BSO + cerrahi Evreleme Cerrahiye uygun olmayan hastalarda Pelvik RT + brakiterapi ± sistemik tedavi ya da Sistemik tedaviyi takiben uygunsa cerrahi / değilse pelvik RT + brakiterapi
<b>Ekstrauterin hastalık</b>	Abdominal / pelvik bölgede sınırlı hastalık: TH, BSO + cerrahi evreleme / debulking (neoadjuvan KT düşünülebilir) Cerrahiye uygun olmayan hastalarda: Pelvik RT ± sterotaktik RT ± sistemik tedavi Uzak metastaz: Sistemik tedavi ve / veya pelvik RT ve / veya brakiterapi (palyatif TH + BSO düşünülebilir) Cerrahiye uygun olmayan hastalarda: sistemik tedavi

RT: radyoterapi, KT: Kemoterapi

Non endometrioid tümörlerde (seröz, clear cell and karsinosarkom) ise primer tedavide TH, BSO ve cerrahi evreleme yapıp over kanseri gibi, maksimal bir debulking hedeflenmelidir. Yaygın hastalık durumunda ise neoadjuvant kemoterapi düşünülebilir.

### Adjuvan tedavi:

Tablo 4'te adjuvan tedavi yaklaşımlarına NCCN kılavuzunun önerileri özetlenmiştir.

**Tablo 4: Endometrioid tip EK de adjuvan tedavi yaklaşımı (NCCN Kılavuzu önerileri)**

<b>Evre IA, Grade 1-2, LVAI (-)</b>	Gözlem (≥60 yaş hastalarda vajinal brakiterapi uygulanabilir)
<b>Evre IA, Grade 1-2, LVAI (+)</b>	Vajinal brakiterapi
<b>Evre IA, Grade 3</b>	Vajinal brakiterapi Yüksek-orta risk faktörleri varlığında eksternal RT verilebilir
<b>Evre IB, Grade 1</b>	Vajinal brakiterapi Advers risk faktörleri yokluğunda gözlem yapılabilir

**Tablo 4: Devamı**

<b>Evre IB, Grade 2</b>	Vajinal brakiterapi Advers risk faktörleri yokluğunda gözlem yapılabilir Yüksek-orta risk faktörleri varlığında eksternal RT verilebilir
<b>Evre IB, Grade 3</b>	Eksternal RT ve/ veya vajinal brakiterapi ± sistemik tedavi
<b>Evre II, Grade 1-2-3</b>	Eksternal RT (tercihen) ve/ veya vajinal brakiterapi ± sistemik tedavi
<b>Evre III Evre IV</b>	Sistemik tedavi ± eksternal RT ve/ veya vajinal brakiterapi

LVAI: Lenfovasküler alan invazyonu, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi  
Non endometrioid tümörlerde ise adjuvan tedavide Evre IA'da izlem veya KT ve /veya RT uygulanabilir. Daha ileri evrelerde KT +/- RT seçenekleri uygulanabilir.

### **Hedefe yönelik tedavi:**

Onkoloji pratiğinde giderek daha fazla önem kazanan hedefe yönelik tedaviler jinekolojik kanserlerde de kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan en fazla yer edinmiş olanı belki de bevacizumab'dır. Bevacizumab, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) fonksiyonunu inhibe etmek için kullanılan (VEGF) rekombinant, bir monoklonal antikordur. Tümörlerin büyüme ve metastaz için bağlı olduğu tümör anjiyogenezini inhibe eder. Bevacizumab'ın (PDGFRα reseptör blokleri) seröz EK'ler ile ilgili olarak sağ kalım üstüne bir miktar etkisi olduğu belirlenmiştir (30). MSI-H/dMMR tümörlerde PD-1 reseptör blokleri Pembrolizumab kullanılırken, evre III / IV veya rekürren HER2-neu+ seröz kanserlerde trastuzumab KT ile verilmektedir. Endometrioid tip için everolimus, temsirolimus, ridafarolimus tercih edilebilir. NTRK gen füzyon + tümörlerde larotrekatinib veya entraktinib kullanılabilir (7, 30).

### **Rekürrens:**

Rekürrenslerin %50'si ilk 2 yıl içerisinde, %75'i ise ilk 3 yıl içerisinde. Rekürrenslerin dağılımı çoğunlukla primer tedavi şekline bağlı olup sadece cerrahi tedavi sonrası rekürrenslerin %50'den fazlasını vajinal ve/veya pelvik rekürrensler, vajinal veya eksternal adjuvan RT alan hastalarda rekürrenslerin %70'i ekstrapelvik rekürrensler oluşturmaktadır (29).



### **Fertilite koruyucu yaklaşım:**

Grade 1 adenokarsinomlar, progesteron reseptörü pozitif ve tedavi öncesinde MRG ile myometriyal invazyonun ve ektrauterin hastalığın ekarte edildiği uygun genç hastalarda histerektomi yapılmaksızın hormonal tedavi verilebilmektedir (29). Genç hastalar eş zamanlı over kanseri birlikteliği açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

### **Tedavi sonrası takip:**

ESMO kılavuzları, radikal tedaviden sonraki ilk 2 yıl boyunca her 3-4 ayda bir fizik ve jinekolojik muayene ile ve daha sonra 5 yıla kadar 6 ayda bir takip ziyareti yapılmasını önerir. Klinik olarak endike ise BT, MRG, PET/BT taramaları veya ultrason ile daha ileri araştırmalar yapılabilir. Saptanan vajinal nüks için rutin olarak PAP smear yapılmasının bir rolü yoktur (7)

NCCN kılavuzlarında ayrıca hasta 50 yaşından genç ise, aile öyküsü belirgin ise ve incelemede mismatch onarım sistem eksikliği saptanmış ise genetik konsültasyonu önerilmektedir (29).

## **SONUÇ**

Moleküler gelişmeler, hedef tedavi seçeneklerinin gündemde olması ve bu tedavilere ulaşılabilirliğin mevcut kılınması ile endometrium kanseri tedavi yaklaşımları da sürekli olarak güncellenecektir. Sentinel lenf nodu örneklemesi ve adjuvan tedavi kararında moleküler sonuçların etkisi ile ve süregelen randomize çalışmalar sayesinde zaman içinde son halini alacaktır.

## **KAYNAKLAR**

1. Carneiro MM, Lamaita RM, Ferreira MCF, Silva-Filho AL. Fertility-preservation in endometrial cancer: Is it safe? review of the literature. Vol. 20, Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida. 2016.
2. Khatib G, Küçükgöz Güleç Ü, Güzel AB, Seyfettinoğlu S, Duran K, Gümürdülü D, et al. Uterusa Sınırlı Endometroid Endometrium Kanseri Tumor Lokalizasyonunun Prognostik Etkisi. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Derg. 2020;
3. Colombo, N.; Creutzberg, C.; Amant, F.; Bosse, T.; González-Martín, A.; Ledermann, J.; Marth, C.; Nout, R.; Querleu, D.; Mirza, M.R.; et al. Corrigendum. Ann. Oncol. 2017, (28)..
4. Schindelbauer A, Wimberger P. Endometrial carcinoma. Onkologe. 2020;
5. Tzur T, Kessous R, Weintraub AY. Current strategies in the diagnosis of endometrial cancer. Vol. 296, Archives of Gynecology and Obstetrics. 2017.
6. Levine RL, Cargile CB, Blazes MS, Van Rees B, Kurman RJ, Ellenson LH. PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. Cancer Res. 1998;58(15).
7. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martón A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(1).

8. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Obstet.* 2009;105(2).
9. Solmaz U, Ekin A, Mat E, Dereli L, Gezer C, Gökçü M, et al. Endometriyum kanserinde güncel yaklaşımlar. *Türk Jinekolojik Onkol Derg.* 2016;19(1).
10. Getz G, Gabriel SB, Cibulskis K, Lander E, Sivachenko A, Sougnez C, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447).
11. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016;22(16).
12. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer.* 2015;113(2).
13. Leon-Castillo A, De Boer SM, Powell ME, Mileschkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: Impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2020;38(29).
14. Concin N, Planchamp F, Abu-Rustum NR, Ataseven B, Cibula D, Fagotti A, et al. European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for the surgical treatment of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(12).
15. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Vol. 31, *International Journal of Gynecological Cancer.* 2021.
16. Küçüköz Güleç Ü, Vardar A. Endometrium Kanserinde Moleküler Sınıflama ve Klinik Önemi Molecular Classification of Endometrial Cancer and It's Clinical Significance. *Arşiv Kaynak Tarama Derg Arch Med Rev J Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Arch Med Rev J.* 2020;29(4):227–36.
17. Koskas M, Rouzier R, Amant F. Staging for endometrial cancer: The controversy around lymphadenectomy - Can this be resolved? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(6).
18. Patel S, Liyanage SH, Sahdev A, Rockall AG, Reznick RH. Imaging of endometrial and cervical cancer. *Insights Imaging.* 2010;1(5–6).
19. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, Yamamoto AK, Joubert I, Lomas D, et al. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: Comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2012;262(2).
20. Beddy P, O'Neill AC, Yamamoto AK, Addley HC, Reinhold C, Sala E. FIGO staging system for endometrial cancer: Added benefits of MR imaging. *Radiographics.* 2012;32(1).
21. Lee JH, Dubinsky TJ. ACR appropriateness criteria pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer of the uterus: Commentary. Vol. 27, *Ultrasound Quarterly.* 2011.
22. Al Hilli MM, Podratz KC, Dovvdy SC, et al. Risk-scoring System for individualized prediction of lymphatic dissemination in patients with endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:103-108.
23. Berek JS., Hacker NF.: *Gynecologic Oncology, Seventh Edition.* Copyright © 2021 Wolters Kluwer.
24. ASTEC study group, Kitchener, H., Swart, A. M., Qian, Q., Amos, C., & Parmar, M. K. (2009). Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet (London, England)*, 373(9658), 125–136. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61766-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61766-3)
25. Solmaz U, Ekin A., Mat E., Dereli L., Gezer C., Gökçü M., Ayaz D., Sancı M. Et al.: Endometriyum Kanserinde Güncel Yaklaşımlar. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2016-1, Sayfa 7-16.
26. Turan H, Kahramanoğlu İ, Arvas M. Endometrium kanserinde lenfadenektominin yeri ve önemi. *Güzin K, editör. Lenfatik Dolaşımın Jinekolojik Onkolojide Önemi.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.48-53.
27. 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.

### *Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları III*

29. Koh, W. J., Abu-Rustum, N. R., Bean et.al (2018). Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 16(2), 170–199. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0006>
30. 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.