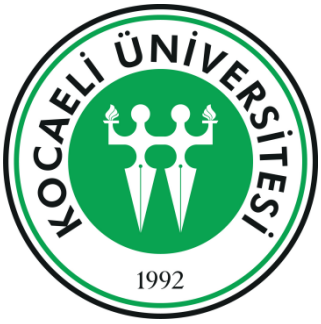




T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

KOCAELİ UNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE RADYOTERAPİ UYGULANAN ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ SONUÇLARININ ANALİZİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ UZMANLIK TEZİ

DR. NARMIN MIRZAZADA

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. EMİNE BİNNAZ SARPER

ETİK KURUL ONAYI: KOÜ GOKAEK 2026/108

KOCAELİ- 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……6

KISALTMALAR……7

TABLOLAR……..11

ŞEKİLLER……....12

ÖZET……13

ABSTRACT……...15

1.GİRİŞ VE AMAÇ…….…….17

2. GENEL BİLGİLER……..18

2.1. Uterus Embriyolojisi…….....18

2.2. Uterus Anatomisi……..…19

2.3. Uterus Histolojisi……23

2.4. Epidemiyoloji……25

2.5. Koruyucu Faktörler…….…..27

2.6. Sınıflandırılma ve Histopatoloji……...28

2.6.1. Geleneksel Sınıflandırılma……28

2.6.2. FIGO Sınıflaması……31

2.6.3. Histolojik tipler……...36

2.6.4. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması…….....37

2.6.5. MolekülerSınıflandırılma ve TCGA(THE CANCER GENOME ATLAS) Verileri……..…….37

2.7. Patofizyolojik Mekanizma…….....40

2.8. Doğal Seyir ve Anatomik Yayılım Yolları……...41

2.9. Tanı ve Tarama Yöntemleri……..43

2.9.1. Tarama Yöntemleri ve Spesifik Kohort Yaklaşımları……....43

2.9.2. Tanısal Yaklaşım ve Menopozal Duruma Göre Algoritma……...44

2.9.3. Laboratuvar Çalışmaları, Sitoloji ve Tümör Belirteçleri……...45

2.10. Klinik Bulgular……....45

2.10.1. Anormal Uterin Kanama……46

2.10.2. Vajinal Akıntı……46

2.10.3. Pelvik Ağrı ve Atipik Prezentasyonlar…….....46

2.10.4. İleri Evre ve Metastatik Hastalık Bulguları……..47

2.10.5. Asemptomatik Olgular……47

2.11. Görüntüleme Yöntemleri……47

2.11.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)……48

2.11.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)……48

2.11.3. Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi (18F-FDG PET/BT) ……49

2.11.4 Transvajinal Ultrasonografi (TVUSG)……49

2.12. Tedavi ve Yönetim……...50

2.12.1 Risk Gruplandırması ve Adjuvan Tedavi Karar Mekanizmaları…….50

2.12.1.2. FIGO 2009 Klinikopatolojik Evrelemesi ve Rölatif Risk Faktörleri....50

2.12.1.3. GOG-99 ve PORTEC Çalışmaları: Yüksek-Orta Risk Kavramı…..51

2.12.1.4. Güncel ESMO/ESGO/ESTRO Moleküler Risk Sınıflandırması…...51

2.12.2. Cerrahi Tedavi: Yöntemler, Endikasyonlar ve Kanıta Dayalı Yaklaşımlar……...52

2.12.2.1. Erken Evrede Standart Cerrahi ve Minimal İnvaziv Yaklaşımlar……...52

2.12.2.2 Peritoneal Yıkama Sitolojisi…….53

2.12.2.3 Omentektomi……..53

2.12.2.4. Lenf Nodu Değerlendirmesi…….53

2.12.2.5. İleri Evrede Sitoredüktif Cerrahi……...54

2.12.2.6. Fertilite Koruyucu Cerrahi Yaklaşım…….54

2.12.2.7. Profilaktik Cerrahi…….55

2.12.2.8 . Nüks Hastalıkta Cerrahi Yönetim ……..55

2.12.3. Radyoterapi Uygulamaları ve Teknikleri: Fiziksel ve Radyobiyolojik Temeller…….55

2.12.3.1 . Radyofiziksel Etkileşimler ve Radyobiyolojik Kinetik……..56

2.12.3.2. Radyoterapinin Tarihsel Gelişimi……57

2.12.3.3 . Radyoterapi Endikasyonları……58

2.12.3.4. Eksternal Radyoterapi: Simülasyon, Multimodalite Görüntüleme ve Geometrik Belirsizliklerin Yönetimi……..59

2.12.4. Hedef Hacim ve OAR Konturlama Prensipleri…….……60

2.12.5. Tedavi Planlama ve QUANTEC Dozimetrik Kısıtlamaları…….….60

2.12.6. Brakiterapi: IGABT Teknik Derinliği ve Uygulama Adımları……....61

2.12.7. Radyoterapi Doz Tanımlamaları ve Fraksiyonasyon Şemaları……....62

2.12.8. Radyoterapiye Bağlı Komplikasyonlar ve Normal Doku Toksisitesi.....62

2.12.8.1. Akut Radyasyon Toksisitesi……..63

2.12.8.2. Geç Radyasyon Toksisitesi…….……...63

2.12.9. Sistemik Tedavi, İmmünoterapi, Hormonoterapi ve Radyoterapi ile Entegrasyonu…….64

2.13. Takip ve İzlem Protokolleri……68

2.13.1. Takip Sıklığı ve Zaman Çizelgesi……68

2.13.2. Klinik Değerlendirme ve Fizik Muayene……68

2.13.3. Görüntüleme ve Laboratuvar Protokolleri……69

2.13.4. Tedavi Sonrası Yaşam Kalitesi ve Toksisite Yönetimi……..69

3. Gereç ve Yöntem …….…….70

3.1. Araştırmanın Tipi ve Etik Kurul Onayı…….……70

3.2. Çalışma Popülasyonu ve Hasta Seçimi…….……...70

3.3. Veri Toplama Araçları ve Değerlendirilen Parametreler……..71

3.4. Sonlanım Noktaları…….……...71

3.5. İstatistiksel Analiz…….……72

4. Bulgular……72

4.1. Demografik ve Klinikopatolojik Özellikler……72

4.2. Cerrahi ve Adjuvan Tedavi Özellikleri……73

4.3. Nüks ve Metastaz Paternleri……75

4.4. Sağkalım Analizleri……75

4.5. Prognostik Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Analizi……..78

4.5.1. Yaş……...80

4.5.2. Tümör çapı……..80

4.5.3. FIGO 2009 Evresi……...80

4.5.4. Histoloji……....81

4.5.5. Tümör Gradı……...81

4.5.6. Risk Grubu……..81

4.5.7. Lenfovasküler İnvazyon (LVİ)……..81
4.5.8. Servikal Stromal Tutulum…….82
4.5.9. Miyometriyal İnvazyon……..82
4.5.10. Adjuvan Kemoterapi……82
4.5.11. Eksternal Pelvik Radyoterapi (EBRT)……...82
4.5.12. Çok Değişkenli Analizin Genel Değerlendirmesi……...83
5. Sonuç ve Tartışma…….83
5.1. Demografik ve Klinikopatolojik Özellikler…….84
5.2. Radyoterapi Modalitesi ve Sağkalım Sonuçları…….84
5.3. Prognostik Faktörler…….85
5.4. Adjuvan Kemoterapi ve EBRT'nin Rolü……86
5.5. Çalışmanın Sınırlılıkları ve Genel Değerlendirme……..……86
6. Sonuç……..…….87
7. Kaynaklar……..88

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve akademik birikimiyle bana yol gösteren; tez sürecimde desteğini esirgemeyen, hastalara yaklaşımda hekimliğin yalnızca bilimsel bilgiyle değil, özen, sorumluluk ve etik duyarlılıkla da şekillenmesi gerektiğini öğreten, mesleki ve akademik gelişimime önemli katkılar sunan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Emine Binnaz SARPER'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana rehberlik eden, mesleki eğitimime ve hekimlik anlayışımın gelişimine önemli katkıları bulunan, eğitim sürecimde ve güçlük yaşadığım dönemlerde desteğini hissettiren Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Maksut Görkem AKSU'ya teşekkür ederim.

Eğitimim ve tez sürecimde ilgisi, desteği,sabrı ve yol göstericiliğiyle yanımda olan; yeniliklere açık yaklaşımıyla benim de kendimi geliştirmem konusunda teşvik edici olan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül Üçüncü Kefeli'ye teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, desteklerini her zaman hissettiğim, birçok konuda bana yol gösteren ve mesleki gelişimime katkı sağlayan ablalarım Uzm. Dr. Deniz ÇELİK ve Uzm. Dr. Özlem AY'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma; paylaştığımız yoğun ve öğretici süreçler ile dayanışmaları için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Medikal Fizik Uzmanlarımıza, hemşirelerimize, tekniker arkadaşlarımıza, sekreterlerimize ve tüm personel arkadaşlarımıza emekleri ve katkıları için teşekkür ederim.

Hayatımda yeri hiçbir zaman doldurulamayacak olan, beni bu yolda her zaman destekleyen, sevgisiyle ve varlığıyla bana güç veren canım annem RUGİYE ELİESGERZADE'yi hasretle, sevgiyle ve minnetle anıyorum.Bu uzmanlık diplomasını onun aziz hatırasına ithaf ediyorum.

Babam Ekrem MİRZAİ'ye ve ağabeyim Emil MİRZEZADE'ye teşekkür ederim.

KISALTMALAR

18F-FDG PET/BT : 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi

2D : İki boyutlu

3D-CRT : Üç boyutlu konformal radyoterapi

ABS : American Brachytherapy Society

ACR : American College of Radiology

AGC : Atipik glandüler hücre

AMH : Anti-Müllerian hormon

ARID1A : AT-rich interaction domain 1A

ASTEC : A Study in the Treatment of Endometrial Cancer

BT : Bilgisayarlı tomografi

CA-125 : Cancer antigen 125

CBCT : Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi

CTV : Klinik hedef hacim

CTNNB1 : Catenin beta 1

DFS : Hastalıksız sağkalım

DNA : Deoksiribonükleik asit

Dmax : Maksimum doz

DSB : Çift sarmal kırığı

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

DWI : Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

EBRT : Eksternal pelvik radyoterapi

EIN : Endometrial intraepitelyal neoplazi

EK : Endometrium kanseri

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EQD_2 : Eşdeğer 2 Gy doz

ER : Östrojen reseptörü

ESGO : European Society of Gynaecological Oncology

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology

ESMO : European Society for Medical Oncology

ESP : European Society of Pathology

ESTRO : European Society for Radiotherapy and Oncology

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

FIRES : Sentinel lenf nodu biyopsisinin lenfadenektomi ile karşılaştırıldığı çalışma

GA : Güven aralığı

GEC-ESTRO : Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Radiotherapy and Oncology

GOG : Gynecologic Oncology Group

GTV : Gross tümör hacmi

Gy : Gray

H&E : Hematoksilen-eozin

HDR : Yüksek doz hızı

HE4 : Human epididymis protein 4

HER2 : Human epidermal growth factor receptor 2

HR : Hazard ratio

ICRU : International Commission on Radiation Units and Measurements

IGABT : Görüntü kılavuzluğunda adaptif brakiterapi

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IGRT : Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi

IMRT : Yoğunluk ayarlı radyoterapi

IV : İntravenöz

KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LAP2 : Gynecologic Oncology Group LAP2 çalışması

LC : Lokal kontrol

LET : Doğrusal enerji transferi

LNG-RİA : Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç

LQ : Lineer-kuadratik

LRC : Lokorejyonel kontrol

LVİ : Lenfovasküler invazyon

MLC : Çok yapraklı kolimatör

MMR : Mismatch repair

MMRd : Mismatch repair deficient

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

MSI-H : Yüksek mikrosatellit instabilitesi

MV : Megavolt

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NCI : National Cancer Institute

NRG : NRG Oncology

NSMP : No specific molecular profile

OAR : Risk altındaki organ

OH· : Hidroksil radikali

OS : Genel sağkalım

PARP : Poly (ADP-ribose) polymerase

PET/BT : Pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi

PIK3CA : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha

POLE : DNA polymerase epsilon

POLEmut : POLE mutasyonu

PORTEC : Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma

PR : Progesteron reseptörü

ProMisE : Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer

PTEN : Phosphatase and tensin homolog

PTV : Planlama hedef hacmi

QUANTEC : Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic

RT : Radyoterapi

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

SEIC : Seröz endometrial intraepitelyal karsinom

SIB : Eşzamanlı entegre boost

SLD : Subletal hasar

SLN : Sentinel lenf nodu

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SRY : Sex-determining region Y

SUVmax : Maksimum standart uptake değeri

TAH+BSO : Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi

TAP : Paklitaksel, doksorubisin ve sisplatin

TCGA : The Cancer Genome Atlas

TGF-β : Transforming growth factor beta

TP53 : Tumor protein p53

TVUSG : Transvajinal ultrasonografi

VBT : Vajinal brakiterapi
VMAT : Hacimsel ayarlı ark terapi

TABLOLAR

Tablo 1. Endometrium kanseri FIGO 2009 evreleme sistemi

Tablo 2. Endometrium kanseri FIGO 2009 evreleme sistemi 5 yıllık sağ kalım analizi

Tablo 3. FIGO 2009 histolojik derecelendirme sistemi

Tablo 4. FIGO 2009 Uterin karsinosarkom evreleme sistemi

Tablo 5 . FIGO 2009 Uterin Leiomyosarkom ve endometrial stromal sarkom için evreleme sistemi

Tablo 6 .FİGO 2023 Endometriyum kanseri evreleme sistemi

Tablo 7. FIGO 2023 Endometriyum kanserinin moleküler sınıflama ile evrelenmesi

Tablo 8. Radyoterapi uygulanan endometrium kanserli hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri

Tablo 9. Hastaların tedavi özellikleri

Tablo 10. Radyoterapi uygulanan endometrium kanseri hastalarında nüks

Tablo 11. Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokorejyonel kontrol oranlarının karşılaştırması

Tablo 12. Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokorejyonel kontrolü etkileyen prognostik faktörlerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kadın üreme sistemi :Uterus, isthmus tubae uterinae , ovary, Tuba uterina

Şekil 2. Kadın üreme sistemi .Uterin kanlanma ve uterin ligamanlar.

Şekil 3. Pelvik lenfatik sistem

Şekil 4 . Uterus duvar tabakaları

Şekil 5 . Endometrium kanserinde yaş insidansı .

Şekil 6 A,B,C 'de histolojik tipe göre morfolojik bulgularda farklılıklar

Şekil 7. Endometrium kanserinde moleküler sınıflandırma (ProMisE) algoritması

Şekil 8.Tüm hasta grubunda Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokorejyonel nükssüz sağkalım eğrileri grafikleri

ÖZET

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesinde Radyoterapi Uygulanan Endometrium Kanserli Hastalarda Tedavi Sonuçlarının Analizi

Giriş: Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitelerden biridir. Erken evrede tanı alma oranının yüksek olması nedeniyle sağkalım sonuçları genel olarak iyi olmakla birlikte, özellikle orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda lokal kontrol, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sonuçları; tümörün evresi, histolojik özellikleri, risk sınıflaması ve uygulanan adjuvan tedaviye göre değişkenlik göstermektedir. Adjuvan radyoterapi, bu hasta grubunda lokal ve lokorejyonel kontrolü artıran temel tedavi yaklaşımlarından biri olarak kabul edilmektedir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda opere endometrium kanseri tanısıyla adjuvan radyoterapi uygulanmış hastalarda tedavi sonuçlarını değerlendirmek; lokal kontrol, lokorejyonel kontrol, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarını analiz etmek ve bu sonuçlar üzerinde etkili klinikopatolojik ve tedaviye bağlı prognostik faktörleri araştırmaktır.

Yöntemler: Bu araştırma, tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir klinik çalışma olarak planlandı. Çalışmaya, 2007-2024 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde opere endometrium kanseri tanısıyla adjuvan radyoterapi alan hastalar dahil edildi. Histopatolojik tanısı doğrulanan, primer cerrahi sonrası eksternal pelvik radyoterapi ve/veya vajinal brakiterapi uygulanan ve klinikopatolojik verileri ile düzenli takip bilgilerine eksiksiz ulaşılan hastalar çalışmaya alındı. Belirtilen kriterler sonucunda toplam 363 hasta istatistiksel analize dahil edildi. Veriler hastane bilgi yönetim sistemi, hasta dosyaları, ameliyat ve patoloji raporları ile tedavi planlama sistemlerinden elde edildi. Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokorejyonel kontrol Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi; prognostik faktörlerin analizi için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon modelleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 363 hastanın medyan yaşı 60 , medyan tümör çapı 4 cm olarak bulundu. Hastaların büyük kısmı erken evre hastalıktan oluşmakta olup,

en sık histolojik alt tip endometrioid adenokarsinomdu. Medyan takip süresi 87 ay olarak saptandı. Takip sonunda 117 hasta hayatını kaybetti. Ortalama genel sağkalım süresi 157,9 ay, ortalama hastalıksız sağkalım süresi 155,8 ay ve ortalama lokorejyonel kontrol süresi 212,7 ay olarak hesaplandı. Tahmini 3, 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %87,8, %79,9 ve %66,0; hastalıksız sağkalım oranları %87,4, %81,3 ve %77,5; lokorejyonel kontrol oranları ise %97,7, %95,8 ve %95,4 olarak bulundu. Genel nüks oranı %20,4 olup, lokal nüks %1,7, rejyonel nüks %2,5 ve uzak metastaz %16,8 oranında saptandı. Çok değişkenli analizde yaş, hem genel sağkalım hem hastalıksız sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak bulundu. FIGO evresi ise hastalıksız sağkalım açısından bağımsız prognostik belirleyici olarak saptandı. Histoloji, tümör gradı, risk grubu, lenfovasküler invazyon, servikal stromal tutulum, miyometriyal invazyon ve adjuvan tedavi parametreleri çok değişkenli modelde bağımsız anlamlılık göstermedi.

Sonuç: Bu çalışma, opere endometrium kanserli hastalarda adjuvan radyoterapinin yüksek lokorejyonel kontrol oranları sağladığını göstermektedir. Buna karşın hastalıkta başlıca başarısızlık paterninin uzak metastaz olduğu görülmektedir. Yaş ve FIGO evresi, prognozu etkileyen en önemli belirleyiciler olarak öne çıkmıştır. Bulgular, risk sınıflamasına dayalı bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımının önemini desteklemekte; özellikle yüksek riskli hastalarda sistemik tedavilerin adjuvan radyoterapi ile entegrasyonunun önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, adjuvan radyoterapi, genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, lokorejyonel kontrol, prognostik faktörler

ABSTRACT

Analysis of Treatment Outcomes in Patients with Endometrial Cancer Treated with Radiotherapy at Kocaeli University Faculty of Medicine

Introduction: Endometrial cancer is one of the most common gynecologic malignancies in developed countries. Although survival outcomes are generally favorable due to the high rate of diagnosis at an early stage, local control, disease-free survival, and overall survival may vary according to tumor stage, histopathological features, risk classification, and adjuvant treatment, particularly in patients with intermediate- and high-risk disease. Adjuvant radiotherapy is considered one of the principal treatment modalities that improves local and locoregional control in this patient group.

Aim: The aim of this study was to evaluate treatment outcomes in patients with operated endometrial cancer who received adjuvant radiotherapy at the Department of Radiation Oncology, Kocaeli University Faculty of Medicine; to analyze local control, locoregional control, disease-free survival, and overall survival rates; and to investigate the clinicopathological and treatment-related prognostic factors affecting these outcomes.

Methods: This study was designed as a single-center, retrospective, observational clinical study. Patients who underwent surgery for endometrial cancer and received adjuvant radiotherapy at the Department of Radiation Oncology, Kocaeli University Faculty of Medicine, between 2007 and 2024 were included. Patients with histopathologically confirmed diagnosis, who received external pelvic radiotherapy and/or vaginal brachytherapy after primary surgery, and whose clinicopathological and follow-up data were fully available were enrolled. A total of 363 patients were included in the final statistical analysis. Data were obtained from the hospital information system, patient files, operative and pathology reports, and treatment planning systems. Overall survival, disease-free survival, and locoregional control were evaluated using the Kaplan-Meier method. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed to identify prognostic factors.

Results: The median age of the 363 patients included in the study was 60 years, and the median tumor size was 4 cm. Most patients had early-stage disease, and endometrioid adenocarcinoma was the most common histological subtype. The median follow-up time was 87 months. At the end of follow-up, 117 patients had died. The mean overall survival was 157.9 months, the mean disease-free survival was 155.8 months, and the mean locoregional control was 212.7 months. The estimated 3-, 5-, and 10-year overall survival rates were 87.8%, 79.9%, and 66.0%, respectively. The corresponding disease-free survival rates were 87.4%, 81.3%, and 77.5%, while the locoregional control rates were 97.7%, 95.8%, and 95.4%, respectively. The overall recurrence rate was 20.4%, with local recurrence in 1.7%, regional recurrence in 2.5%, and distant metastasis in 16.8% of patients. In multivariate analysis, age was found to be an independent prognostic factor for both overall survival and disease-free survival. FIGO stage was identified as an independent prognostic factor for disease-free survival. Histology, tumor grade, risk group, lymphovascular invasion, cervical stromal involvement, myometrial invasion, and adjuvant treatment parameters did not retain independent significance in the multivariate model.

Conclusion: This study demonstrates that adjuvant radiotherapy provides high locoregional control rates in patients with operated endometrial cancer. However, distant metastasis remains the main pattern of treatment failure. Age and FIGO stage were the most important prognostic determinants. These findings support the importance of individualized treatment based on risk stratification and highlight the role of integrating systemic therapies with adjuvant radiotherapy, particularly in high-risk patients.

Keywords: Endometrial cancer, adjuvant radiotherapy, overall survival, disease-free survival, locoregional control, prognostic factors

1.Giriş ve Amaç

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignite olup, SEER veritabanı kayıtlarına göre Amerika Birleşik Devletleri'nde endometrium kanseri insidansı yılda yaklaşık 24,3/100.000 kadın, yaşam boyu tanı olasılığı ise yaklaşık %2,7–3,1 civarındadır (1). Türkiye verilerine göre endometrium kanseri, kadın jinekolojik kanserleri arasında en sık görülen malignite olup, toplam kadın kanserleri arasında meme ve tiroid kanserlerinden sonra dördüncü sırada yer almakta, yıllık insidansı yaklaşık 9,3/100.000 kadın olarak bildirilmektedir (2,3). Bu veriler, Türkiye'de endometrium kanserinin kadın sağlığı açısından önemli bir yük oluşturduğunu göstermektedir.

Endometrium kanseri, cerrahi olarak tedavi edilebilir erken evre olgulardan, ileri evre ve cerrahiye uygun olmayan hastalara kadar uzanan heterojen bir hastalık grubunu kapsamaktadır. Tedavi stratejileri; hastalığın evresi, histolojik alt tipi, moleküler özellikleri, cerrahi uygunluğu ve hastaya ait risk faktörlerine göre değişiklik göstermektedir (3,4,5). En sık başvuru nedeni postmenopozal anormal uterin kanama olup, bu erken belirti nedeniyle olguların çoğunluğu uterusa sınırlı evrede tanı almaktadır. Bu durum, endometrium kanserinde yüksek sağkalım oranlarının elde edilmesini mümkün kılmaktadır. Literatürde toplam 5 yıllık sağkalım oranı tüm olgularda yaklaşık %84, uterusa sınırlı hastalıkta %96, bölgesel tutulumlu hastalarda ise %67 olarak bildirilmektedir (1,4,5).

Adjuvan radyoterapi, özellikle orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda lokal ve lokorejyonel kontrolü artıran temel tedavi yaklaşımlarından biridir. Bununla birlikte sağkalım ve lokal kontrol oranları, yalnızca uygulanan tedaviye değil; aynı zamanda hastaya ve hastalığa ait prognostik faktörlere, histopatolojik özelliklere ve risk sınıflamasına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (4,5,6).

Bu çalışma, tek merkezde endometrium kanseri tanısı ile adjuvan radyoterapi uygulanmış hastalarda lokal kontrol (LC), genel sağkalım (overall survival, OS) ve hastalıksız sağkalım (disease-free survival, DFS) sonuçlarını analiz etmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca radyoterapi alan hastalarda sağkalım sonuçlarını etkileyen klinikopatolojik ve tedaviye bağlı faktörlerin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

2. Genel Bilgiler

2.1. Uterus Embriyolojisi

Kadın üreme sistemi, karmaşık ve çok aşamalı bir embriyolojik gelişim sürecinden geçmektedir. Kadınlarda üreme sistemi; gonadlar, genital kanallar ve dış genital yapılar olmak üzere üç ana gruba ayrılmakta olup mezoderm, primordial germ hücreleri, koelomik epitel ve mezenkimden gelişmektedir (7).

Embriyonik yaşamın erken dönemlerinde genital sistem bipotansiyel özellik göstermektedir. Bu dönemde mezonefrik kanallar (Wolff kanalları) ve paramezonefrik kanallar (Müller kanalları) birlikte bulunmaktadır. Kadın embriyogenezinde SRY gen ekspresyonunun ve anti-Müllerian hormonun (AMH) bulunmaması sonucunda Wolff kanalları gerilerken, Müller kanalları gelişimini sürdürmektedir. Yedinci haftada her bir mezonefrosun üst polünde yer alan koelomik epitelde meydana gelen invajinasyonlar sonucunda çift paramezonefrik kanallar oluşmakta, daha sonra bu kanallar kaudal ve lateral yönde büyüyerek ürogenital çıkıntılara doğru ilerlemektedir (7,8).

Uterus, Müllerian organogenez sürecinde vajina, serviks ve her iki tuba uterina ile eş zamanlı olarak gelişmektedir. Vajina, serviks, her iki tuba uterina ve uterusun önemli bir bölümü paramezonefrik kanallardan köken almaktadır (8). Sekizinci haftada paramezonefrik kanalların kaudal kısımlarında füzyon meydana gelmekte ve bu füzyon sonucunda uterovajinal primordiyum oluşmaktadır. Bu yapı ilerleyen dönemde uterus ve serviksi oluştururken, füzyona katılmayan kraniyal segmentler ise tuba uterinaları meydana getirmektedir (7,8).

Bu birleşme aşamasında gelişen yapıların orta hattında bir septum bulunmaktadır. Gebeliğin yaklaşık 20. haftasına kadar bu septumun rezorbe olmasıyla tek uterin kavite oluşmaktadır. Septumun rezorpsiyonundaki bozukluklar septat uterus gibi Müllerian anomalilere yol açabilmektedir (9). Ayrıca uterusu destekleyen round ligament ve ligamentum ovarii proprium embriyolojik olarak gubernakulumdan gelişmektedir (9).

Kadın fenotipinin gelişimi, erkek farklılaşmasını başlatan genetik ve hormonal mekanizmaların yokluğunda gerçekleşmektedir. Y kromozomu ve buna bağlı SRY protein ekspresyonunun bulunmadığı durumlarda testiküler farklılaşma meydana gelmez. Buna bağlı olarak Sertoli hücrelerinden AMH salgılanmaz ve Müller kanalları persiste ederek kadın iç genital organlarını oluşturur. Aynı zamanda testosteron ve dihidrotestosteron eksikliği nedeniyle mezonefrik kanallar geriler ve dış genital organlar kadın tipi farklılaşma gösterir (8).

Erkek embriyogenezinde testosteron, mezonefrik kanalların gelişimini desteklerken; testosteronun 5α-redüktaz enzimi aracılığıyla dihidrotestosterona dönüşmesi dış genital organların erkek yönünde farklılaşmasını sağlamaktadır. Buna karşılık dişi fetusta androjenlerin yokluğunda dış genital yapılar kadın fenotipi doğrultusunda gelişmektedir (7,8). Bu nedenle kadın genital sistem gelişimi, aktif bir erkekleşme sürecinden ziyade, erkek farklılaşmasının gerçekleşmemesi sonucunda oluşan özgün bir embriyolojik farklılaşma modeli olarak değerlendirilmektedir.

Birinci trimesterin sonuna doğru uterus, serviks, tuba uterinalar ve vajinanın üst kısmına ait temel embriyolojik gelişim büyük ölçüde tamamlanmış olmaktadır. Bu gelişim basamaklarındaki bozukluklar, uterus didelfis, bikornuat uterus, septat uterus ve Müllerian agenezi gibi konjenital anomalilerle sonuçlanabilmektedir. Bu anomaliler yalnızca üreme fonksiyonlarını değil, aynı zamanda obstetrik sonuçları ve jinekolojik değerlendirme süreçlerini de etkileyebilmektedir (7,9).

2.2. Uterus Anatomisi

Pelvis minörde, mesane ile rektum arasında yerleşmiş olan uterus, kalın kas duvarına sahip, içi boş, armut biçiminde (piriform) fibromusküler bir organdır. Yetişkin bir kadında boyutları hormonal duruma ve pariteye göre değişkenlik göstermekle birlikte; nulliparlarda yaklaşık 7-8 cm uzunluğunda, 4-5 cm genişliğinde ve 30-40 gr ağırlığındayken, multiparlarda bu boyut ve ağırlık artış göstermektedir. Organın ön yüzü düz olup, arkada peritonun oluşturduğu rektouterin çıkmaz (Douglas poşu) aracılığıyla rektum ve sigmoid kolon ile, önde ise uterovezikal çıkmaz aracılığıyla mesane ile komşuluk halindedir (10). Bu anatomik komşuluklar, özellikle

radyoterapi planlamasında risk altındaki organların (OAR) doz limitleri ve tedavi toksisiteleri açısından kritik öneme sahiptir.

Uterus anatomik ve fonksiyonel olarak dört ana bölüme ayrılmaktadır. Tuba uterinaların uterusa girdiği seviyenin üzerinde kalan kubbe şeklindeki kısım "fundus uteri" olarak adlandırılırken; tubaların giriş seviyesinden isthmus uteriye kadar uzanan ve organın en geniş bölümünü oluşturan kısım "korpus uteri"dir. Endometrium kanserlerinin büyük çoğunluğu bu bölgeden köken almaktadır. Korpus ile serviks arasında geçişi sağlayan dar bölge "isthmus uteri", vajina içine doğru uzanan silindirik alt kısım ise "serviks uteri" olarak tanımlanır (11). Şekil 1

Uterusun pelvis içindeki stabilizasyonu, çeşitli ligamentler ve pelvik taban kasları tarafından sağlanmaktadır. Peritonun uterusun her iki yanından pelvik yan duvarlara uzanmasıyla oluşan "ligamentum latum", uterusun parametrial dokusunu örterek içerisinde uterin arter, ven ve lenfatik yapıları barındırır. Uterusun en önemli destek yapısı olan "ligamentum cardinale (Mackenrodt)" serviks ve vajinanın üst kısmından pelvik yan duvara uzanırken; "ligamentum uterosacrale" serviksin arka yüzünden sakruma doğru ilerleyerek rektumu çevreler. Ayrıca "ligamentum rotundum", uterusun ön-üst köşesinden başlayıp inguinal kanaldan geçerek labium majusta sonlanır. Bu ligamentöz yapılar, tümörün lokal yayılım yollarını oluşturması ve cerrahi sınırlarda belirleyici olması nedeniyle onkolojik açıdan önem arz etmektedir (12).

Uterusun arteriyel kanlanması temel olarak arteria iliaca internanın ön dalından köken alan arteria uterina tarafından sağlanmaktadır. Arteria uterina, serviksin yaklaşık 1-2 cm lateralinde üreterin üzerinden çaprazlaşarak uterusa ulaşır ve burada inen (vajinal) ve çıkan (fundal) dallara ayrılır. Çıkan dallar, abdominal aortadan köken alan arteria ovarica ile anastomozlar yaparak uterusun beslenmesine katkıda bulunur. Venöz drenaj ise arterleri takip ederek pleksus uterina aracılığıyla vena iliaca internaya dökülür (13). Şekil 2.

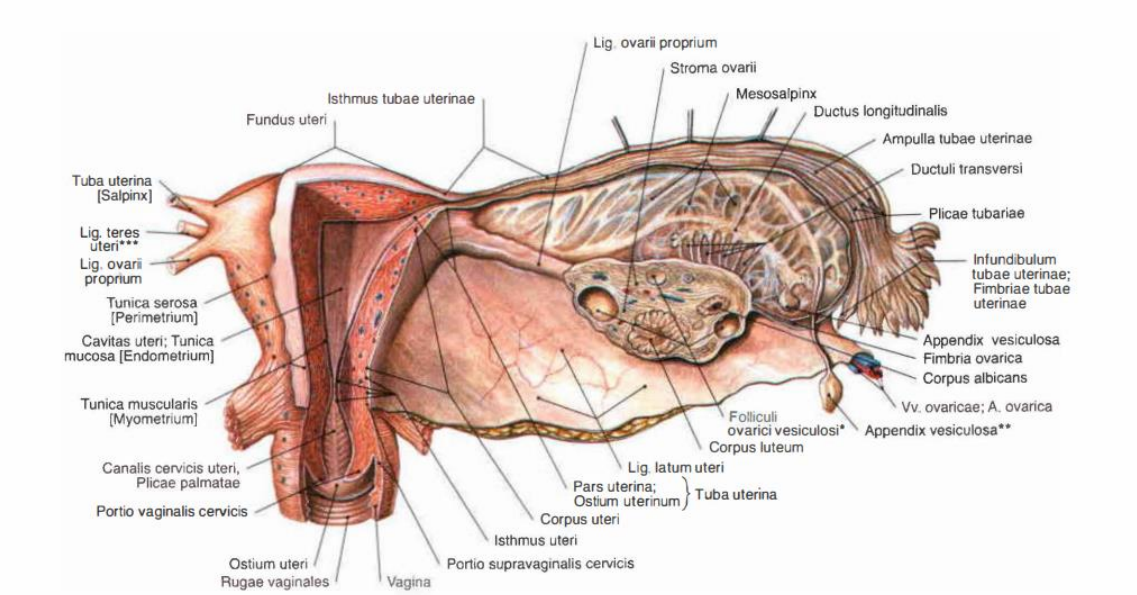
Endometrium kanserinin yayılım dinamikleri ve özellikle radyoterapi planlamasında hedef hacimlerin belirlenmesi açısından uterusun lenfatik drenaj anatomisi en kritik başlıklardan biridir. Uterusun lenfatik ağı, subperitoneal, myometriyal ve

endometriyal olmak üzere üç farklı pleksustan köken alır ve bu ağlar organın yan duvarlarında birleşerek karmaşık bir drenaj sistemi oluşturur. (Şekil 3) .Bu sistem, temelde uterusun vasküler yapılarını takip eden iki ana yol üzerinden işlemektedir (14).

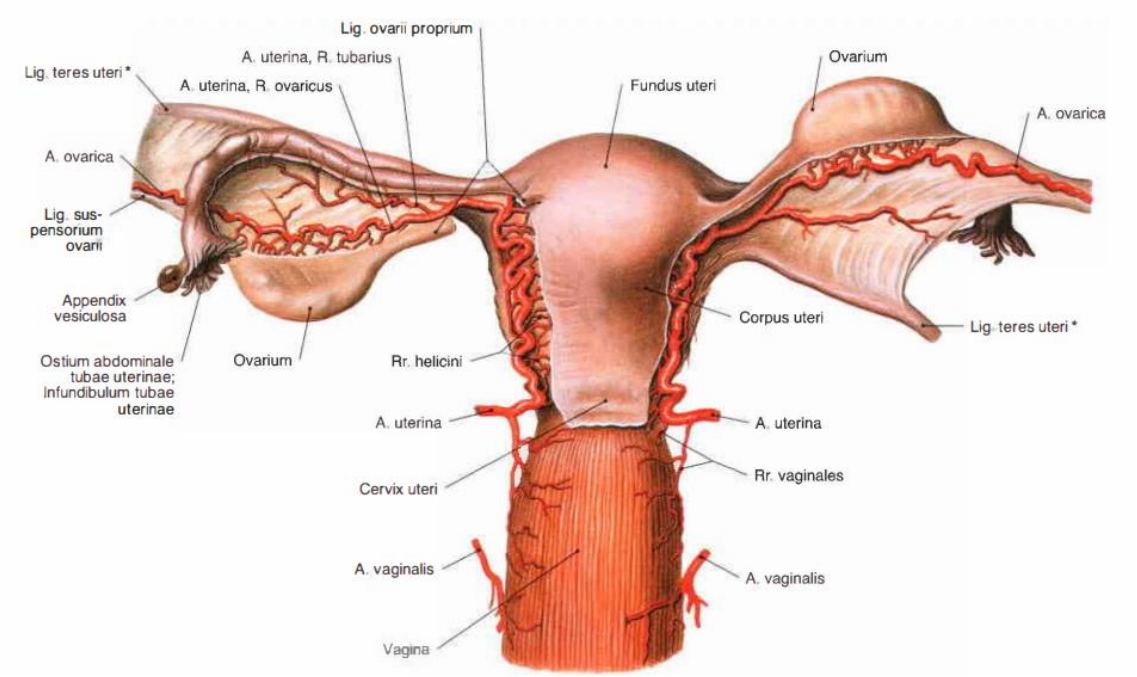
Lenfatik drenajın birinci ve en yoğun yolu, uterusun alt segmenti ve serviksten kaynaklanan akımdır. Bu bölgenin lenfatikleri, parametrium içerisinden geçerek uterin arter ve servikal damarları takip eder ve pelvik lenf nodu istasyonlarına ulaşır. Pelvik lenfatik grup; eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodu zincirlerini kapsamaktadır. Özellikle obturator sinir çevresinde yerleşen obturator nodlar ve iliak damarların bifurkasyon bölgesinde bulunan lenf nodları, metastaz açısından ilk durak noktaları olarak kabul edilir. Bu istasyonlardan toplanan lenfatik akım, proksimale doğru ilerleyerek common iliak lenf nodlarına ve oradan da paraaortik nodlara drene olur. (15).

Lenfatik drenajın ikinci ana yolu ise fundus ve korpusun üst kısmından kaynaklanmaktadır. Bu bölgenin lenfatik kanalları, ligamentum latumun üst kısmından geçerek ligamentum suspensorium ovarii (infundibulopelvik ligament) içerisinde seyreden arteria ve vena ovarikayı takip eder. Bu traseyi izleyen lenf sıvısı, pelvik nodları pas geçerek doğrudan abdominal aort ve vena kava inferior çevresindeki paraaortik lenf nodlarına boşalır. Paraaortik lenf nodları, renal damarlar seviyesinden başlayıp iliak bifurkasyona kadar uzanan geniş bir alana yayılmıştır ve radyoterapi alanlarının süperior sınırının belirlenmesinde (örneğin renal ven seviyesi) anatomik referans noktası olarak kullanılır (16).

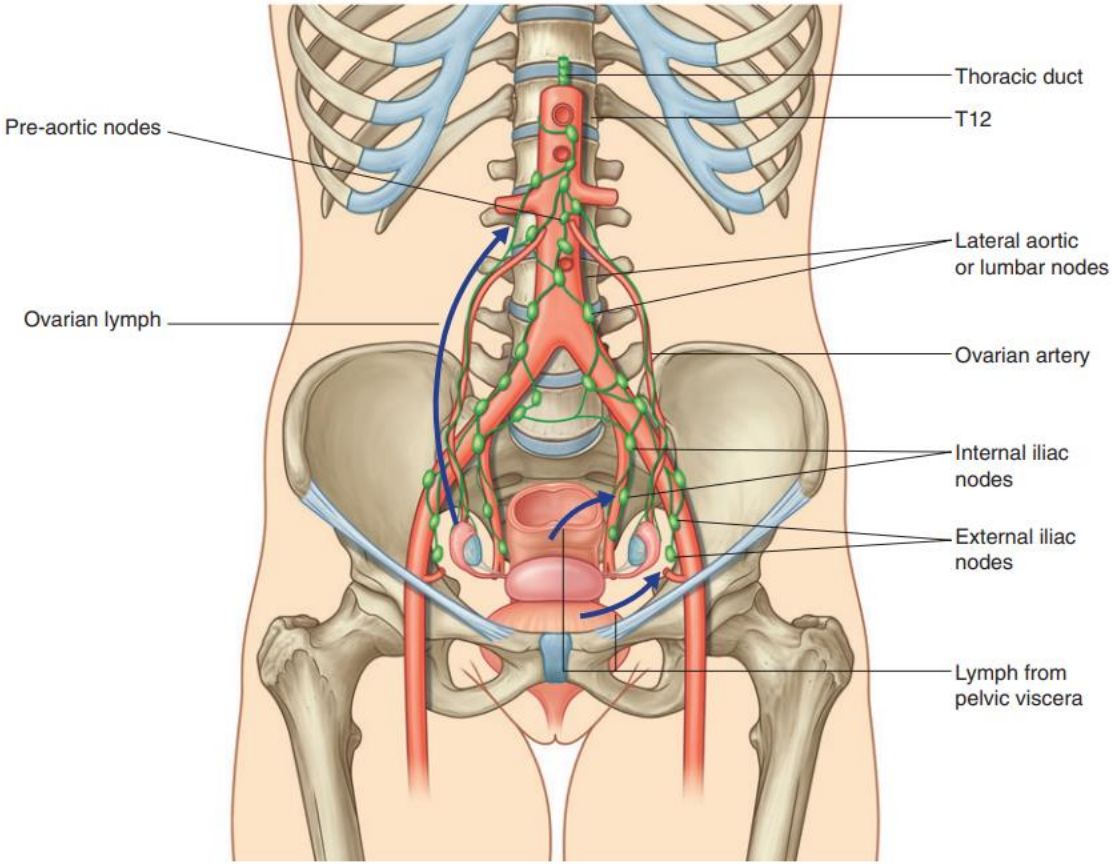
Bunlara ek olarak, daha nadir görülen ancak klinik öneme sahip üçüncü bir yol daha mevcuttur. Özellikle kornual bölge yerleşimli tümörlerde, lenfatik kanallar ligamentum rotundum trasesini takip ederek inguinal kanaldan geçer ve yüzeyel inguinal lenf nodlarına metastaz yapabilir. Tüm bu anatomik varyasyonlar ve lenfatik drenajın öngörülebilirliği, son yıllarda popülaritesi artan "Sentinel Lenf Nodu" haritalama tekniklerinin de anatomik temelini oluşturmaktadır.Dolayısıyla uterusun lenfatik anatomisi, sadece lokal değil, sistemik yayılım riskini de belirleyen çok yönlü bir ağ yapısına sahiptir (6).



Şekil 1. Kadın üreme sistemi :Uterus, isthmus tubae uterinae , ovary, Tuba uterina SOBOTTA 14. Baskı 2006



Şekil 2. Kadın üreme sistemi .Uterin kanlanma ve uterin ligamanlar.Sobotta 14.baskı



Şekil 3. Pelvik lenfatik sistem Grays's ANATOMY 4.baskı

2.3. Uterus Histolojisi

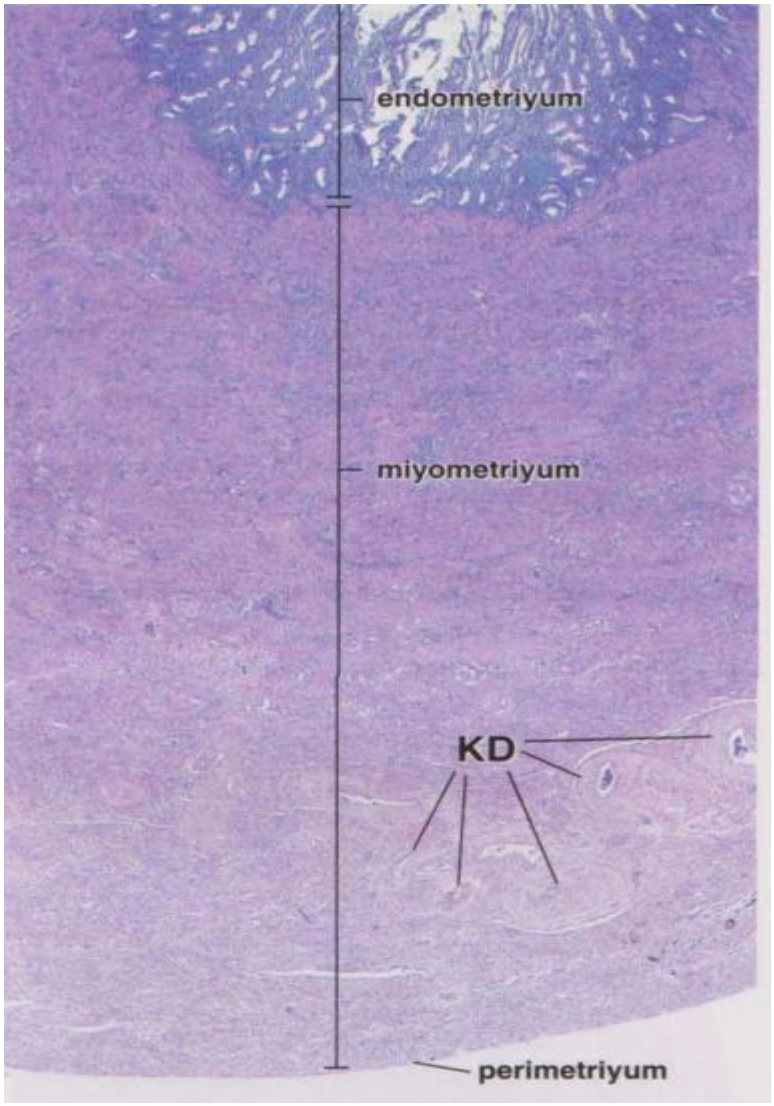
Histolojik olarak uterus duvarı dıştan içe doğru üç tabakadan oluşmaktadır: en dışta visseral peritonun devamı olan "perimetrium", ortada düz kas lifleri ve damarlardan oluşan kalın "myometrium" ve en içte glandüler mukoza tabakası olan "endometrium".Şekil 4

Endometrium tabakası, hormonlara duyarlı olan ve menstrüasyonla deskuamasyonu sağlayan stratum fonksiyonale ile rejenerasyonu sağlayan stratum bazale olmak üzere iki kısımdan meydana gelir (17,18).

Histolojik düzeyde myometrium, aralarında bağ dokusu bulunan düz kas hücresi (miyosit) demetlerinden oluşan ağsı bir yapıya sahiptir. Endometrium ile myometriumun doğrudan temas ettiği ve aralarında koruyucu bir bağ dokusu (submukoza) kılıfının bulunmadığı bölgeye birleşim bölgesi (junctional zone) adı

verilir. Bu bölgesel özellik, onkolojik açıdan son derece kritiktir; çünkü mukoza sınırlarını aşan bir tümör, doğrudan kas tabakasına (myometriyal invazyon) engelsiz bir şekilde ilerlemeye başlar (17,18).

Endometrium kanserlerinde tümörün myometrium tabakasına invazyon derinliği, hastalığın evrelemesinde ve prognozunda en önemli belirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir (5,19).



Şekil 4 . Uterus duvarının üç tabakası gösterilmektedir. Endometrium uterin kaviteyi döşeyen en iç tabakadır. Myometrium orta düz kas tabakasını, perimetrium ise uterusun dış yüzeyini örten ince serozal tabakayı oluşturmaktadır. Myometriumun derin kısımlarında uterusu besleyen büyük damar yapıları bulunmaktadır (17).

2.4. Epidemiyoloji

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignite olup, tüm kadın kanserleri arasında üst sıralarda yer alarak önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Hastalığın insidansı coğrafi bölgelere ve sosyoekonomik gelişmişlik düzeyine göre belirgin farklılıklar göstermekle birlikte, Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde daha yüksek oranlara ulaşmaktadır. Amerikan Kanser Derneği ve Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (NCI) veritabanı olan SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) verileri incelendiğinde, son yıllarda insidans hızında artış olduğu dikkat çekmektedir. Bu artışın temel nedenleri arasında uzayan yaşam süresi, artan obezite prevalansı ve değişen reprodüktif alışkanlıklar gösterilmektedir. SEER verilerine göre tanı anında ortalama yaş 60'lı yaşların ortalarında olup, olguların büyük çoğunluğu 50 yaş üzerindeki kadınlardan oluşmaktadır .Şekil5 ; bu durum, hastalığın temel olarak postmenopozal dönem patolojisi olduğunu doğrulamaktadır (1,20).

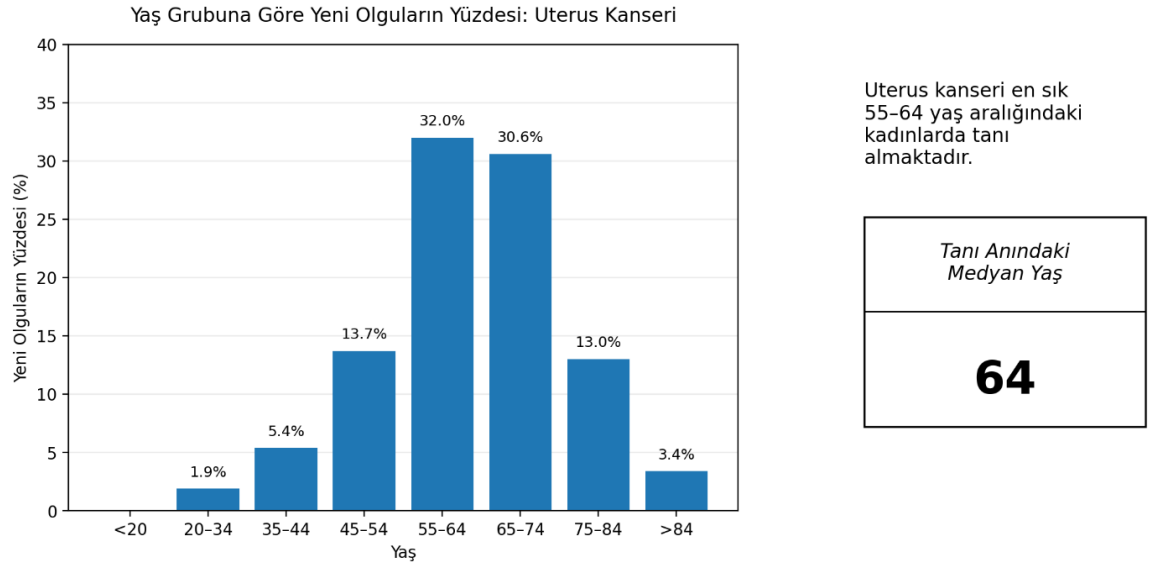
Hastalığın etiyopatogenezinde suçlanan en temel mekanizma, endometriumun progesteron ile karşılanmamış östrojene uzun süreli maruz kalmasıdır. Normal fizyolojik döngüde östrojen endometriumda proliferasyonu tetiklerken, progesteron bu etkiyi dengeleyerek diferansiyasyonu sağlar ve menstrüasyonu başlatır. Ancak ovülasyonun olmadığı veya progesteronun yetersiz kaldığı durumlarda, östrojenin mitotik aktiviteyi sürekli kılması önce endometriyal hiperplaziye, ardından da neoplastik transformasyona zemin hazırlar. Bu hormonal dengesizliği yaratan en önemli klinik tablo, günümüzde epidemik boyutlara ulaşan obezitedir. Adipoz doku, içerdiği aromataz enzimi aracılığıyla androstenedionu östrona dönüştürerek periferik östrojen kaynağı gibi davranır. Yapılan meta-analizlerde, vücut kitle indeksindeki her 5 kg/m²'lik artışın, endometrium kanseri riskinde yaklaşık %54 artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (21). Obeziteye sıklıkla eşlik eden tip 2 diyabet ve metabolik sendrom da, insülin direnci ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) yolağının aşırı aktivasyonu üzerinden endometriyal proliferasyonu bağımsız olarak tetikleyen önemli risk faktörleridir.

Obezitenin yanı sıra, endojen östrojen maruziyetini artıran diğer reprodüktif faktörler de risk profilini şekillendirmektedir. Erken menarş ve geç menopoz gibi östrojen maruziyetini uzatan durumlar kümülatif riski artırmaktadır. Benzer şekilde nulliparite

ve infertilite öyküsü olan kadınlarda riskin multipar kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bunun aksine, progesteron içeren hormonal yaklaşımlar, özellikle kombine oral kontraseptif kullanımı, endometrium üzerinde koruyucu etki göstererek riski anlamlı ölçüde azaltmaktadır (21,22).

Ekzojen kaynaklı risk faktörleri arasında en sık karşılaşılan durumlardan biri, meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifendir. Selektif östrojen reseptör modülatörü grubunda yer alan tamoksifen, meme dokusunda antiöstrojenik etki gösterirken, endometrium üzerinde parsiyel agonist etki yaratmaktadır. Bu nedenle tamoksifen kullanan hastalarda endometriyal polip, hiperplazi ve endometrium kanseri gelişme riski artmaktadır. Bu risk artışı ilacın dozuna ve kullanım süresine paralel olarak yükselmektedir (23).

Olguların büyük çoğunluğu sporadik olarak gelişse de, yaklaşık %5'lik bir grup kalıtsal genetik sendromlarla ilişkilidir. Bu grupta en belirgin tabloyu, DNA yanlış eşleşme tamir genlerindeki (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) mutasyonlarla karakterize Lynch sendromu oluşturmaktadır. Lynch sendromlu kadınlarda yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski belirgin olarak artmakta olup, bu hastalarda kanser gelişimi genel popülasyona göre daha erken yaşlarda görülmektedir. Lynch sendromunun yanı sıra, PTEN gen mutasyonu ile karakterize Cowden sendromu da endometrium kanseri riskini artıran kalıtsal tablolar arasında yer almaktadır. Bu nedenle 50 yaş altı endometrium kanseri tanısı alan hastalarda genetik danışmanlık ve uygun olgularda tarama önerilmektedir (22).



Şekil 5 .Endometrium kanserinde yaş insidansı .SEER 21 2018-2022

2.5. Koruyucu Faktörler

Çeşitli epidemiyolojik faktörler endometrium kanseri (EK) riskinin azalması ile ilişkilidir. Östrojen-progestin kombinasyonlu oral kontraseptiflerin kullanımı, güncel meta-analizlerde de gösterildiği üzere, kullanım süresiyle orantılı olarak riski belirgin şekilde düşürmektedir; 10 yıl ve üzeri oral kontraseptif kullanımının EK riskini %60'ın üzerinde azalttığı bildirilmiştir (24). Levonorgestrel salgılayan rahim içi araçların (LNG-RİA) endometrium üzerinde baskılayıcı etki göstererek koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Nitekim prospektif kohort verilerinde LNG-RİA kullanan kadınlarda endometrium kanseri riskinin belirgin olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir (25).

Tütün kullanımı, antiöstrojenik etkileri nedeniyle özellikle postmenopozal kadınlarda daha düşük EK riski ile gözlemsel olarak ilişkilendirilmiş olsa da, Mendeliyen randomizasyon analizleri bu ilişkinin doğrudan nedensel bir koruma olmayabileceğini göstermektedir.Tütünün taşıdığı ölümcül riskler nedeniyle kesinlikle bir koruyucu yöntem olarak önerilmemektedir (26). Diyet faktörleri açısından değerlendirildiğinde, kahve tüketiminin EK riskini azaltabileceği bildirilmektedir. Prospektif kohort çalışmalarının doz-yanıt meta-analizinde, kahve tüketimindeki günlük 4 fincanlık artışın EK riskinde yaklaşık %20 azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27).

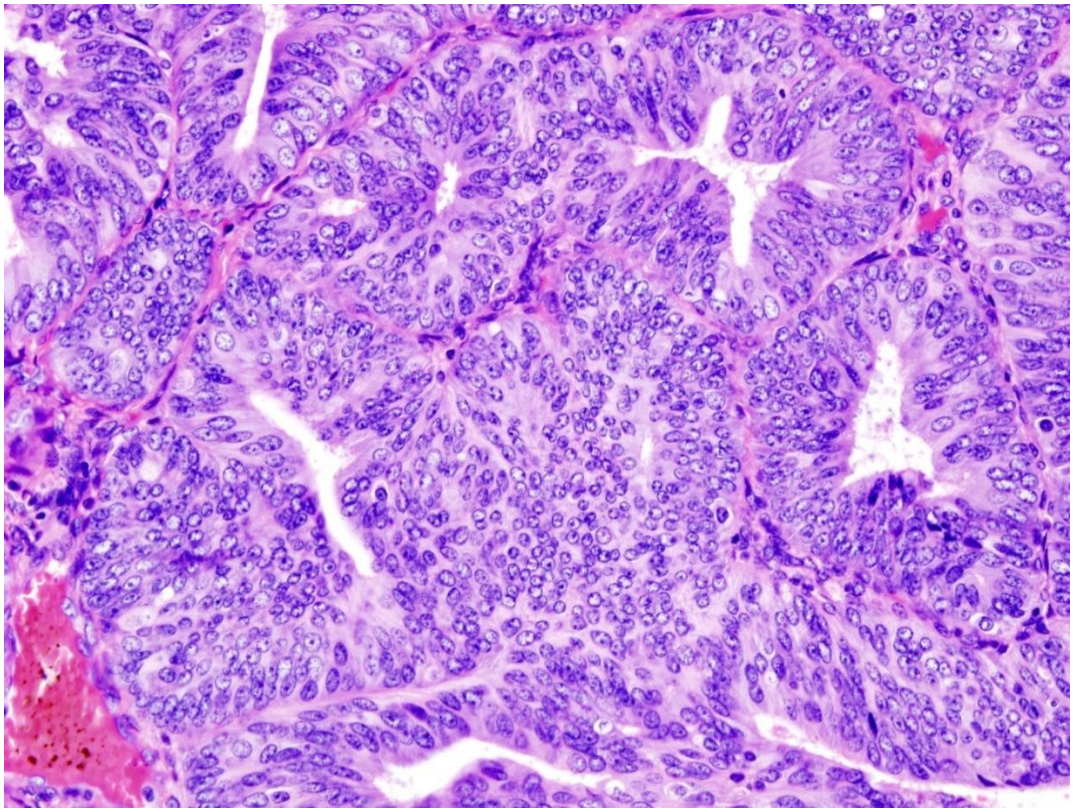
Üreme faktörleri de EK riskini etkilemektedir. Parite artışı ile EK riski arasında ters ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, özellikle ileri yaşta son doğumun koruyucu olabileceği bildirilmiştir. Büyük bir havuz analizinde son doğum yaşındaki her 5 yıllık artışın EK riskini azalttığı , son doğumu 40 yaş veya üzerinde olan kadınlarda riskin, son doğumu 25 yaş altındakilere göre %44 daha düşük olduğu gösterilmiştir (28). Buna karşılık, ilk doğum yaşı ile EK riski arasında tutarlı bir ilişki saptanmamıştır (29).

Sedanter yaşam süresinin azaltılması ve fiziksel aktivite düzeyinin artırılmasının da EK riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu etkinin, merkezi obezitenin önlenmesi, insülin direncinin azalması ve endojen seks hormonlarındaki olumlu değişiklikler aracılığıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (30).

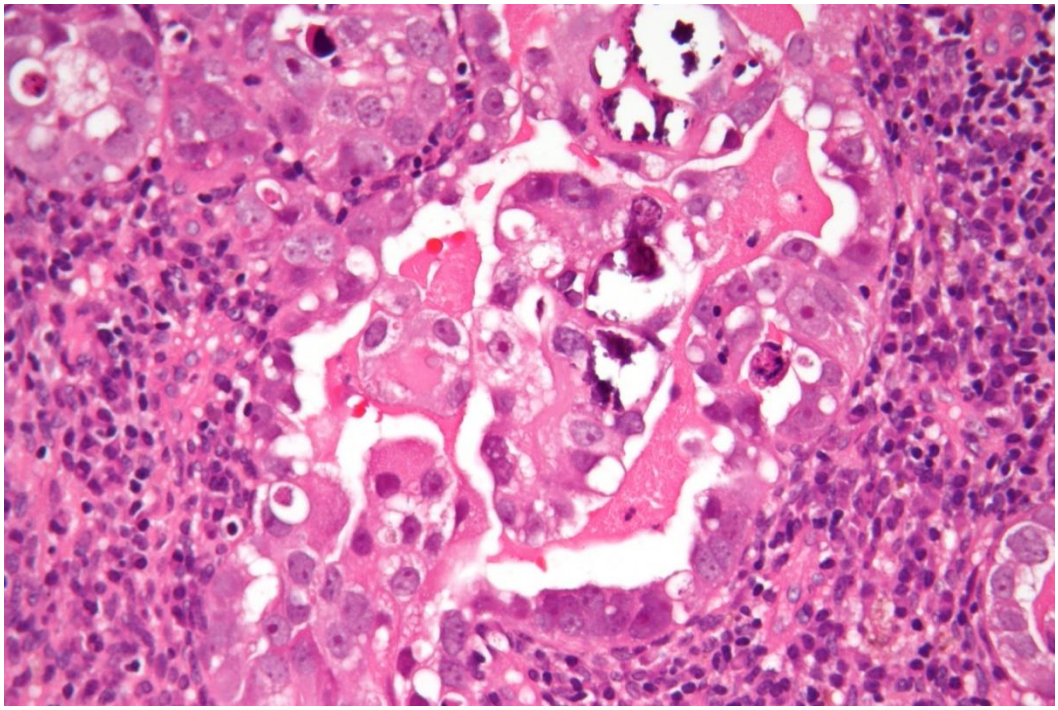
2.6. Sınıflandırılma ve Histopatoloji

2.6.1. Geleneksel Sınıflandırma

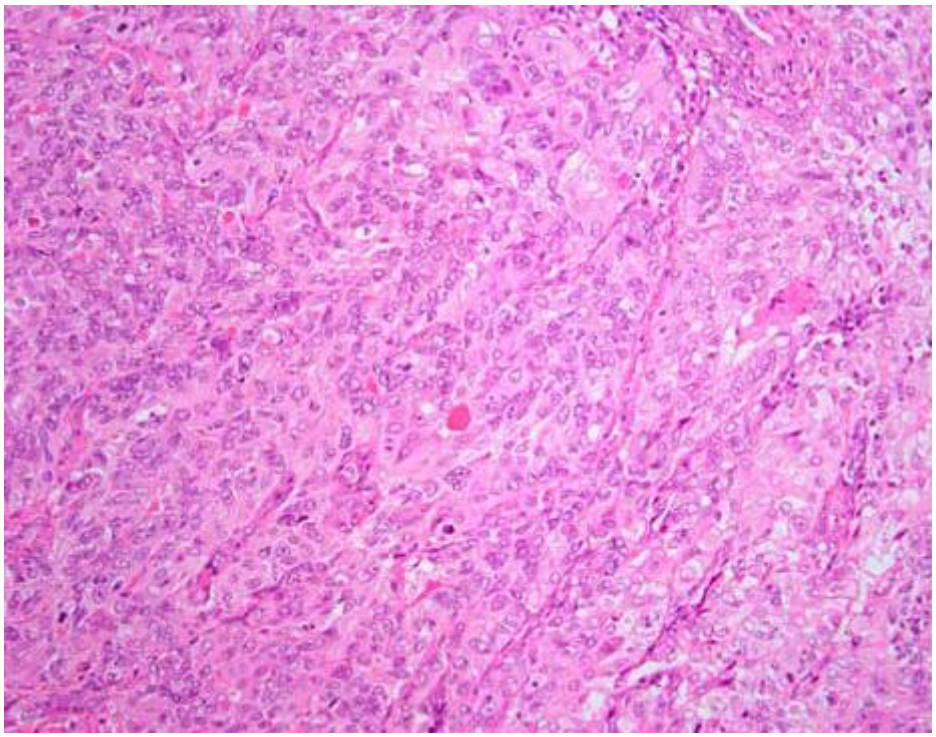
Endometrium kanserlerinin klinikopatogenetik açıdan sınıflandırılmasına yönelik geleneksel yaklaşım, 1983 yılında endokrin, metabolik ve patolojik faktörler ile prognoz göz önüne alınarak geliştirilmiş ve hastalık Bokhman tarafından Tip I ve Tip II olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır (31). Bu modele göre, olguların büyük bölümünü oluşturan Tip I tümörler; östrojen bağımlı, genellikle endometrioid histolojiye sahip, düşük dereceli, myometriyal invazyonu sınırlı ve prognozu daha iyi olan tümörlerdir. Buna karşılık Tip II grubu; seröz ve berrak hücreli karsinomlar gibi yüksek dereceli, klinik seyri daha agresif ve hormonal tedavilere daha az duyarlı histolojik tipleri kapsamaktadır. Söz konusu sınıflandırma sistemi kavramsal bir temel oluşturması açısından yararlı olmakla birlikte, özellikle yüksek dereceli endometrioid karsinomlar ve mikst tümörler gibi her iki kategoriye tam olarak uymayan olguların biyolojik çeşitliliğini ve klinik davranışını açıklamada yetersiz kalmaktadır (31). Şekil 6 A,B,C ‘de histolojik tipe göre morfolojik bulgularda farklılıklar görülmektedir.



Şekil 6A. Düşük dereceli endometrioid karsinom. Düzenli, stroma olmaksızın sırt sırta dizilmiş glandüler yapılar izlenmektedir (32) (Düzenli, stroma olmadan sırt sırta vermiş glandüler yapıları gösteren H&E preparatı)



Şekil 6B. Seröz karsinom. Düzensiz papiller çıkıntılar ve belirgin nükleer atipi ile karakterize agresif morfolojik görünüm izlenmektedir (32).



Şekil 6C. Grade 3 endometrioid karsinom. Glandüler yapıları büyük ölçüde kaybetmiş, solid büyüme paterni gösteren tümör dokusu izlenmektedir (32)

2.6.2. FIGO Sınıflaması

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO), endometrium kanseri evrelemesinde temel olarak tümörün anatomik yayılımını esas almaktadır. Güncel klinik pratikte 2023 revizyonu kullanılmakla birlikte, uzun yıllar geçerliliğini koruyan ve çok sayıda çalışmanın temelini oluşturan 2009 sistemi de literatürde önemli bir yer tutmaktadır (5,33).

FIGO tarafından 2009 yılında kabul edilen ve cerrahi evrelemeyi temel alan sistemde, tümörün myometriyal invazyon derinliği, servikal stromal tutulum ve lenf nodu metastazları belirleyici faktörlerdir (33). FIGO 2009 evreleme sistemi Tablo 1'de, bu sisteme göre genel sağkalım oranları Tablo 2'de ve histolojik derecelendirme sistemi Tablo 3'te gösterilmiştir.

FIGO 2023 evreleme sistemi, endometrium kanserini daha az agresif ve agresif histotipleri dikkate alacak şekilde güncellemiştir. FIGO 2023 kılavuzu, anatomik yayılımın yanı sıra histolojik alt tiplerin ve moleküler özelliklerin de evrelemeye entegrasyonunu önermektedir (5). FIGO 2023 evreleme sisteminin ayrıntıları Tablo 6 ve Tablo 7'de sunulmuştur. FIGO 2023 revizyonuna göre, cerrahi, anatomik ve histolojik bulgular eşliğinde evre I ve II olan olgularda moleküler sınıflamanın evreye alt karakter olarak "m" harfi eklenerek belirtilmesi önerilmiştir. Evre III hastalıkta moleküler sınıflamaya göre evre değişmemekte, ancak p53 anormalliği gibi özellikler ek tanımlayıcı olarak yazılabilmektedir. Evre IV hastalıkta ise moleküler sınıflamaya göre evre modifikasyonu yapılmamaktadır (5).

FIGO tarafından önerilen uterin karsinosarkom evrelemesi Tablo 4'te, uterin leiomyosarkom ve endometrial stromal sarkom için evreleme ise Tablo 5'te gösterilmiştir (34).

Tablo 1. Endometrium kanseri FIGO 2009 evreleme sistemi

Evre	Tanım
IA	Tümör uterusa sınırlıdır, myometriyal invazyon <%50
IB	Tümör uterusa sınırlıdır, myometriyal invazyon ≥%50
II	Servikal stromal invazyon mevcuttur
IIIA	Tümör seroza ve/veya adnekslere invazyon göstermektedir
IIIB	Vajinal veya parametrial tutulum
IIIC1	Pelvik lenf nodu tutulumu
IIIC2	Paraaortik lenf nodu tutulumu
IVA	Tümör mesane veya barsak mukozasına invaze
IVB	Uzak metastazlar (intraabdominal metastazlar dahil) veya inguinal lenf nodu tutulumu

Tablo 2. Endometrium kanseri FIGO 2009 evreleme sistemi 5 yıllık sağ kalım analizi

FIGO Evresi	5 Yıllık Genel Sağ Kalım (%)
IA	90,3
IB	80,8
II	80,5
IIIA	68,5
IIIB	53,1
IIIC1	58,3
IIIC2	51,2
IVA	22,0
IVB	21,1

Tablo 3. FIGO 2009 histolojik derecelendirme sistemi

Sınıflama	Derece	Tanım
Diferansiyasyon Derecesi	G1	<%5 nonskuamöz veya nonmorular solid büyüme paterni
	G2	%6–50 nonskuamöz veya nonmorular solid büyüme paterni
	G3	>%50 nonskuamöz veya nonmorular solid büyüme paterni; papiller seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ve karsinosarkom
Histolojik Grade	Gx	Grade değerlendirilemez
	G1	İyi diferansiye
	G2	Orta derecede diferansiye
	G3	Kötü diferansiye / indiferansiye

Tablo 4. FIGO 2009 Uterin karsinosarkom evreleme sistemi

Evre	Tanım
Evre I	Tümör uterus korpusu ile sınırlıdır
IA	Myometriyal invazyon yok veya <%50
IB	Myometriyal invazyon ≥%50
Evre II	Servikal stromal invazyon mevcut, uterus dışına yayılım yok
Evre III	Lokal veya bölgesel yayılım
IIIA	Uterus serozası ve/veya adneks tutulumu
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı (pelvik ±)
Evre IV	Mesane/barsak mukozası invazyonu veya uzak metastaz
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası invazyonu
IVB	Uzak metastaz (inguinal LN, intraperitoneal yayılım, visseral metastazlar)

Tablo 5 . FIGO 2009 Uterin Leiomyosarkom ve endometrial stromal sarkom için evreleme sistemi

Evre	Tanım
Evre I	Tümör uterusa sınırlıdır
IA	Tümör çapı ≤5 cm
IB	Tümör çapı >5 cm
Evre II	Tümör pelvis içine yayılmıştır
IIA	Adneks tutulumu
IIB	Pelvik dokulara yayılım
Evre III	Pelvis dışına abdominal yayılım
IIIA	Abdominal dokularda tek odak
IIIB	Abdominal dokularda birden fazla odak
IIIC.	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı
Evre IV	Mesane/barsak mukozası invazyonu veya uzak metastaz
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası invazyonu
IVB	Uzak metastaz (akciğer, karaciğer vb.)

Tablo 6 .FİGO 2023 Endometriyum kanseri evreleme sistemi

Evre	Alt Evre	Tanım
EVRE I		Uterusa sınırlı hastalık; İyi prognozlu hastalık
	IA	Endometriuma sınırlı hastalık, ya da agresif olmayan histotiplerde LVI olmayan ya da fokal olan olgularda iç myometrial invazyon, ya da iyi prognozlu hastalık
	IA1	Endometrial polibe sınırlı hastalık, ya da endometriuma sınırlı hastalık
	IA2	Agresif olmayan histotiplerde LVI olmayan ya da fokal olan olgularda iç myometrial invazyon
	IA3	Uterus ve overde sınırlı olan düşük dereceli endometrioid karsinomlar
	IB	Agresif olmayan histotiplerde LVI olmayan ya da fokal olan olgularda ≥%50 myometrial invazyon
	IC	Agresif histotiplerde endometrial polibe sınırlı hastalık
EVRE II		Ektrauterin yayılım olmadan servikal stromal

		invazyon, ya da aşikar lVI, ya da myometrial invazyonu olan agresif histiotipler
	IIA	Servikal stromal invazyon
	IIB	Aşikar (substantial) LVI
	IIC	Myometrial invazyonu olan agresif histotipler (ör: yüksek dereceli histolojiler)
EVRE III		Lokal ve/veya rejyonel tümör yayılımı
	IIIA	Uterin seroza, adneks ya da her ikisinin tutulumu; direkt invazyon ya da metastaz
	IIIA1	Over ya da fallop tüpü yayılımı – Evre IA3 dışında kalan olgular
	IIIA2	Uterin subseroza tutulumu, ya da uterin seroza aşımı
	IIIB	Vajen ve/veya parametrial tutulum ya da metastaz, pelvik periton tutulumu
	IIIB1	Vajen ve/veya parametriuma direkt invazyon ya da metastaz
	IIIB2	Pelvik periton tutulumu
	IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı
	IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı – IIIC1i: Mikrometastaz – IIIC1ii: Makrometastaz
	IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı ± Pelvik lenf nodu metastazı – IIIC2i: Mikrometastaz – IIIC2ii: Makrometastaz
EVRE IV		Mesane ve/ve ya barsak mukoza tutulumu ve /ve ya uzak metastaz
	IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
	IVB	Abdominal peritoneal metastaz, pelvis dışı intraperitoneal karsinomatozis
	IVC	Uzak metastaz, inguinal lenf nodu, akciğer, karaciğer, kemik

Tablo 7 FIGO 2023 Endometriyum kanserinin moleküler sınıflama ile evrelenmesi

Evre Açıklaması	Moleküler Sonuç
Evre IAm-POLEmut	POLEmut endometrium karsinomu, uterin korpusa sınırlı ya da servikal tutulum mevcut, LVI derecesi ve histolojik tipten bağımsız
Evre IICm-p53abn	p53abn endometrium karsinomu, uterin korpusa sınırlı, herhangi bir myometrial invazyon, ± servikal invazyon, LVI derecesi ve histolojik tipten bağımsız

2.6.3. Histolojik tipler

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 sınıflamasına göre endometrium kanserinin temel histolojik alt tipleri aşağıda özetlenmiştir (19):

Endometrioid karsinom: En sık görülen histolojik alt tiptir ve olguların yaklaşık %75–80'ini oluşturur. Histolojik olarak, aralarında belirgin stroma bulunmaksızın sırt sırta dizilmiş glandüler yapılar oluşturan uzun kolumnar hücreler izlenir. Kribriform patern, skuamöz farklılaşma, müsinöz farklılaşma ve sitoplazmik vakuolizasyon eşlik edebilir. Endometrioid karsinomlar, tümörün solid büyüme paternine göre FIGO derecelendirme sistemi ile değerlendirilir (5,33). Belirgin nükleer atipi varlığında tümör derecesi bir basamak yükseltilir. Endometrioid karsinomların çoğu düşük dereceli olup erken evrede tanı alır ve görece iyi prognoz gösterir. Buna karşılık glandüler yapısını büyük ölçüde kaybetmiş grade 3 tümörler daha agresif klinik seyir göstermektedir (35).

Seröz endometrial karsinom: En yaygın ikinci histolojik tip olmakla birlikte, tüm olguların daha küçük bir bölümünü oluşturur. Histolojik olarak düzensiz papiller yapılar, belirgin nükleer atipi ve yüksek mitotik aktivite ile karakterizedir. Tanı anında klinik olarak gizli ekstrauterin hastalık bulunabilir. Myometriyal invazyon sınırlı olsa bile lenfovasküler alan invazyonu ve peritoneal yayılım görülebilir. Bununla birlikte, uterusla sınırlı minimal seröz karsinomlarda ileri evre hastalığa kıyasla prognoz daha iyi olabilir (36).

Berrak hücreli endometrial karsinom: Nadir görülen bir alt tip olup genellikle postmenopozal kadınlarda izlenmektedir. Morfolojik olarak papiller, glandüler, tübülokistik ve solid büyüme paternleri gösterebilir. Tümör hücreleri tipik olarak berrak veya eozinofilik sitoplazmalı olup hobnail görünüm sergileyebilir. İmmünohistokimyasal olarak östrojen reseptörü negatifliği ve Napsin-A pozitifliği ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir (37).

Mikst karsinom: En az iki farklı histolojik bileşen içeren tümörlerdir ve sıklıkla endometrioid komponent ile yüksek dereceli non-endometrioid bir komponent birlikte bulunur. Bu tümörlerde farklı histolojik alanların çoğunun ortak klonal kökene sahip olduğu düşünülmektedir (19).

2.6.4. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2020 yılında güncellediği *Kadın Genital Tümörleri Sınıflaması*'nın 5. baskısında, endometrium kanserini histolojik özelliklerine göre sınıflandırmıştır. Bu sınıflamada, olguların büyük çoğunluğunu oluşturan endometrioid karsinom ilk sırada yer alırken, bunu seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, müsinöz karsinom, undiferansiye/dediferansiye karsinom, mikst karsinom ve daha nadir varyantlar izlemektedir (19). DSÖ, tümörlerin daha hassas şekilde tanımlanabilmesi ve prognozun daha doğru öngörülebilmesi amacıyla moleküler belirteçlerin de bu sınıflandırma sistemine entegre edilmesini önermektedir (19).

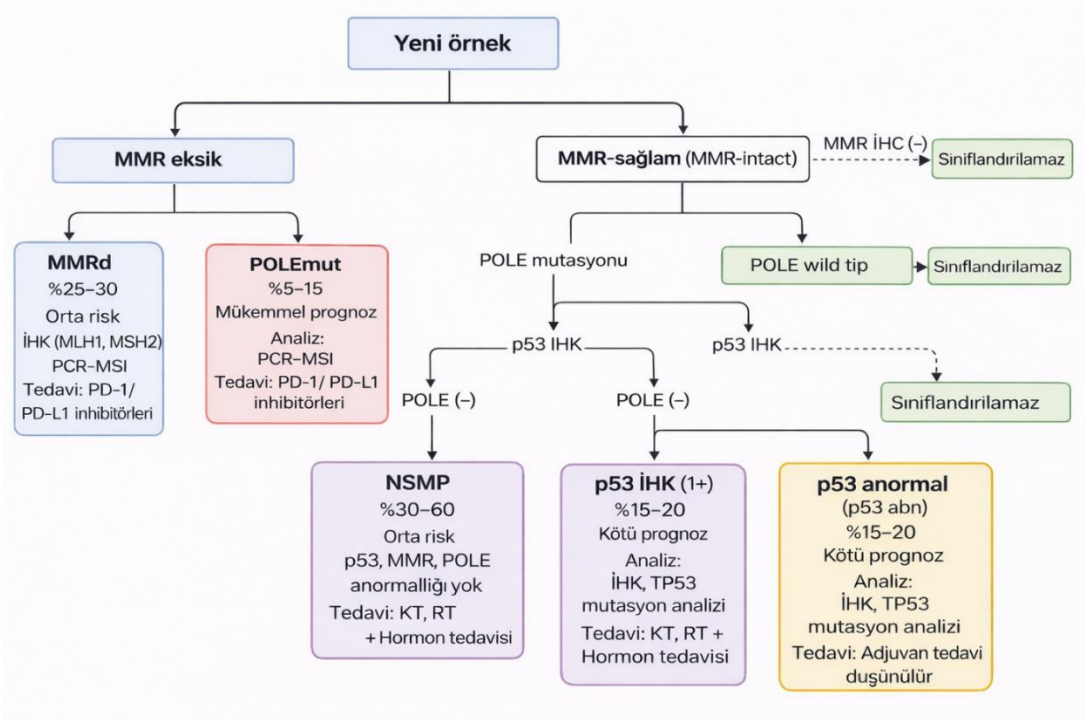
2.6.5. Moleküler Sınıflandırılma ve TCGA (THE CANCER GENOME ATLAS) Verileri

Günümüzde endometrium kanseri yönetiminde, morfolojik değerlendirmeden moleküler biyoloji temelli bir yaklaşıma doğru belirgin bir paradigma değişimi yaşanmaktadır. Geleneksel histopatolojik sınıflandırmanın, özellikle yüksek dereceli ve mikst tümörlerde biyolojik davranışı öngörmede yetersiz kalması, daha objektif kriterlere ihtiyaç doğurmuştur. Moleküler sınıflandırma açısından değerlendirildiğinde, endometrioid veya berrak hücreli karsinomlar tanımlanmış dört moleküler alt tipten herhangi birine ait olabilmekte; bu durum, histolojik tipler içindeki genetik heterojeniteyi açıkça ortaya koymaktadır (19,37). Bu kapsamda moleküler sınıflandırma; Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO), Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Avrupa Patoloji Derneği (ESP) ortak kılavuzları ile FIGO 2023 evreleme sistemi dâhil olmak üzere güncel klinik yaklaşımlara entegre edilmiştir. Bununla birlikte ESGO/ESTRO/ESP ortak kılavuzları, berrak hücreli karsinom gibi nadir histolojik tiplerde moleküler sınıflamaya dayalı risk gruplaması ve tedavi yönlendirmesi için henüz yeterli kanıt bulunmadığını belirtmektedir (4,5).

Kanser Genom Atlası (The Cancer Genome Atlas, TCGA) projesi kapsamında gerçekleştirilen dönüm noktası niteliğindeki çalışma, endometrium kanserini dört farklı prognostik gruba ayırmıştır: POLE ultramutasyonlu, mikrosatellit instabilitesi yüksek/mismatch onarım yetersiz (MMRd/MSI-H), spesifik moleküler profili

olmayan (NSMP/p53-wild type) ve p53 anormal/kopya sayısı yüksek grup (p53abn) (38). Bu moleküler alt tiplerin günlük klinik pratiğe uyarlanması amacıyla geliştirilen ProMisE algoritması, tanısal biyopsi materyallerinde dahi nihai histerektomi spesimeni ile yüksek uyum göstermekte ve adjuvan tedavi kararlarına erken dönemde yön verebilmektedir (39,40) Şekil 7.

Şekil 7**:** Endometrium kanserinde moleküler sınıflandırma (ProMisE) algoritması (39).



DNA Polimeraz Epsilon (POLE) – Ultramutasyonlu Alt Tip (POLEmut)

Bu grup, DNA replikasyonu sırasında POLE geninin ekzonükleaz alanındaki somatik mutasyonlarla karakterizedir ve tümörde ultramutasyon fenotipine yol açar. POLEmut tümörleri sıklıkla yüksek dereceli endometrioid morfoloji göstermesine rağmen, paradoksal olarak son derece iyi prognozla ilişkilidir. Bu nedenle güncel kılavuzlarda uygun olgularda tedavi yoğunluğunun azaltılması gündeme gelebilmektedir (5,41). Ayrıca berrak hücreli karsinomların da dört moleküler alt tipten herhangi birine ait olabileceği gösterilmiş; POLEmut berrak hücreli

karsinomların bu histolojik grup içinde daha olumlu sonuçlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (42)

Mismatch Onarım Yetersizliği Gösteren Alt Tip (MMRd / MSI-H)

"Mikrosatellit instabilitesi yüksek" grup olarak da adlandırılan bu alt tip, DNA yanlış eşleşme onarım proteinlerinin fonksiyon kaybı sonucunda gelişmektedir. MMR yetersizliği immünohistokimya ile güvenilir biçimde saptanabilmekte ve MSI fenotipi ile yüksek uyum göstermektedir (43). Bu grup, Lynch sendromu olgularını da içerebildiğinden genetik danışmanlık açısından ayrıca değerlendirilmelidir. MMRd/MSI-H tümörler, artmış immünojenisite nedeniyle immün kontrol noktası inhibitörlerine duyarlıdır. Bu yaklaşımın klinik pratiğe yansıması olarak RUBY çalışmasında dostarlimabın özellikle dMMR/MSI-H grupta belirgin fayda sağladığı gösterilmiştir (44,45). Bu alt tip prognoz açısından genel olarak orta riskli grup içinde değerlendirilmektedir**.**

Spesifik Moleküler Profili Olmayan Grup (NSMP / p53-wild type)

Diğer üç moleküler belirtecin (POLE mutasyonu, MMR yetersizliği, p53 anormalliği) saptanmadığı ve dışlama tanısı ile belirlenen genomik olarak daha stabil gruptur. Endometrium kanserli olguların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Genellikle grade 1–2 endometrioid tip tümörlerden meydana gelir, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği oranı yüksektir ve hormonal tedavilere daha iyi yanıt gösterebilir. Bununla birlikte, özellikle CTNNB1 mutasyonu taşıyan alt grubun daha olumsuz prognoza sahip olabileceği bildirilmiştir (46) .

p53 Anormal Grup (p53abn / Kopya Sayısı Yüksek)

En agresif biyolojik davranışa sahip olan bu alt tip, **TP53** mutasyonları ve yüksek somatik kopya sayısı değişiklikleri ile karakterizedir. Seröz endometrial karsinomların büyük çoğunluğu p53abn moleküler alt tipe karşılık gelmektedir (38). Uterin seröz karsinomların bir bölümünde HER2 aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu saptanmakta ve bu durum terapötik olarak hedeflenebilmektedir; trastuzumab eklenmesinin ileri veya rekürren HER2-pozitif uterin seröz karsinomlarda yarar sağladığı bildirilmiştir (47). Yüksek dereceli bazı endometrioid

karsinomlar da p53abn moleküler profile sahip olabilir ve bu olgular klinik olarak daha agresif seyir gösterebilir (35,48). Benzer şekilde p53abn berrak hücreli karsinomlar da agresif davranış ile ilişkilidir (42). Geniş ölçekli çalışmalar, bu gruptaki yüksek riskli hastalarda adjuvan kemoradyoterapi kombinasyonunun fayda sağlayabildiğini göstermiştir (49).

2.7. Patofizyolojik Mekanizma

Endometrial karsinogenez; hormonal etkiler, genetik değişiklikler, epigenetik olaylar ve tümör mikroçevresi arasındaki etkileşimler sonucunda gelişen çok basamaklı bir süreçtir. En sık görülen düşük dereceli endometrioid karsinomlarda temel patofizyolojik mekanizma, progesteron ile karşılanmamış östrojene uzun süreli maruziyettir. Bu hormonal ortam, öncül lezyon olarak kabul edilen endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) gelişimine zemin hazırlar. Bu süreçte özellikle PTEN**,** PIK3CA**,** ARID1A**,** KRAS ve bazı olgularda CTNNB1 gibi yolaklarda değişiklikler saptanabilmektedir. Mismatch onarım sistemi bozukluğu gösteren olgular da bu biyolojik spektrum içinde yer alabilir (23,43,46,50).

İnvaziv karsinoma geçişte yalnızca epitel hücrelerindeki genetik değişiklikler değil, stromal mikroçevre ve proliferatif aktivite de önemlidir. Yüksek proliferasyon indeksi ile ilişkili Ki-67 ekspresyonunun, derin myometriyal invazyon, LV

I ve daha agresif klinik davranış ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir; ancak bu belirteç tek başına evreleme ölçütü olarak kullanılmamaktadır (50). Ayrıca invazyon ve metastaz sürecinde epitel-mezenkimal geçiş, hücre adezyon kaybı, stromal yeniden yapılanma ve lenfovasküler alan invazyonu belirleyici rol oynamaktadır (23,50).

Seröz endometrial karsinom ve birçok p53-anormal tümör, endometrioid yoldan farklı bir patogenez izlemektedir. Bu grupta atrofik endometrium zemininde gelişen p53 imza lezyonları ve seröz endometrial intraepitelyal karsinom (SEIC) benzeri öncül değişiklikler tanımlanmıştır. Bu tümörlerde TP53 mutasyonları, kromozomal instabilite ve yüksek kopya sayısı değişiklikleri ön plandadır. p53 immünohistokimyası, özellikle biyopsi materyallerinde, TP53 mutasyon durumunu öngörmede güvenilir bir belirteç olarak kullanılabilmektedir (38,48).

Moleküler sınıflama ile birlikte endometrium kanserinde biyolojik davranışın yalnızca histolojik tip ile değil, genomik alt grup ile de belirlendiği ortaya konmuştur. POLE mutasyonlu tümörler sıklıkla yüksek dereceli morfolojiye rağmen çok iyi prognoz gösterirken, MMRd/MSI-H tümörlerde artmış immünojenisite dikkat çekmektedir. NSMP grubunda özellikle CTNNB1 mutasyonu taşıyan alt grubun daha olumsuz prognoza sahip olabileceği bildirilmektedir**.** p53abn tümörler ise en agresif biyolojik davranışla ilişkili grubu oluşturmaktadır (38,41,43,46).

Mismatch onarım yetersizliği gösteren tümörlerde artmış neoantijen yükü ve immün hücre infiltrasyonu, immün kontrol noktası inhibitörlerine duyarlılık açısından biyolojik temel oluşturmaktadır. Bu yaklaşımın klinik karşılığı, dostarlimabın dMMR/MSI-H ileri veya rekürren endometrium kanserinde yarar sağlamasıyla gösterilmiştir (45). Buna karşılık homolog rekombinasyon bozukluğu ve BRCA1/2 ile ilişkili yolakların endometrium kanserindeki rolü hâlen araştırılmaktadır; özellikle bazı yüksek dereceli ve non-endometrioid tümörlerde bu mekanizmaların klinik önem taşıyabileceği ve PARP inhibitörleri açısından potansiyel bir tedavi alanı oluşturabileceği düşünülmektedir (51).

Tümör mikroçevresi de hastalığın progresyonunda önemli rol oynar. Tümörle ilişkili makrofajlar, düzenleyici T hücreleri, stromal fibroblastlar ve sitokin ağı; immün baskılanma, invazyon, metastaz ve tedavi direnci ile ilişkili mekanizmaları şekillendirebilir. Son yıllarda kadın genital sistem mikrobiyomu ile endometrium kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da artmıştır; mevcut veriler, mikrobiyom dengesizliğinin inflamatuar yanıtı ve tümör mikroçevresini etkileyerek tümör progresyonuna katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu alan henüz gelişmekte olup, mevcut bilgiler daha çok biyolojik ilişki düzeyindedir (52,53).

2.8. Doğal Seyir ve Anatomik Yayılım Yolları

Endometrium kanseri anatomik olarak uterin kavitenin yüzey epitelinden köken almakta olup çoğu olguda fundus ve korpus bölgesinde gelişmektedir. Erken dönemde tümör, intrauterin kavite içine doğru ekzofitik, polipoid veya vejetan büyüme paterni gösterebilir. Olguların önemli bir kısmı, hastalık uterusa sınırlı ve

erken evredeyken anormal uterin kanama semptomu ile başvurduğundan erken tanı oranı yüksektir. Bununla birlikte progresyon gösteren olgularda tümör bazal membranı aşarak stromaya ve ardından myometriyuma invaze olur; bu aşama hastalığın prognostik seyrini belirleyen temel dönüm noktalarından biridir (54,55).

Endometrium kanseri myometriyal invazyon geliştirdikten sonra lokal, lenfatik, hematojen ve intraperitoneal/transtubal yollarla ekstrauterin yayılım gösterebilir.

Lokal (direkt) yayılım:
Lokal yayılım en erken anatomik yayılım biçimidir. Myometriyumu aşan tümör hücreleri uterin serozaya, adnekslere ve parametriuma doğrudan ilerleyebilir. Alt uterin segment veya istmus yerleşimli tümörlerde servikal glandlar ve daha sonra servikal stroma tutulumu görülebilir. İleri evrelerde anterior yerleşimli lezyonlar mesaneye, posterior yerleşimliler ise rektuma komşuluk yoluyla invaze olabilir (54).

Lenfatik yayılım:
Lenfatik yayılım, endometrium kanserinde en önemli ekstrauterin yayılım yollarından biridir. Alt segment ve korpus kaynaklı tümörler sıklıkla parametrial, obturator, internal iliak ve eksternal iliak lenf nodlarına drene olur; buradan common iliak zincire ve daha proksimal istasyonlara yayılım görülebilir. Buna karşılık fundus ve kornual bölgeden gelişen bazı tümörlerde, infundibulopelvik ligament boyunca uzanan lenfatik yollar nedeniyle pelvik nodlar tutulmadan paraaortik nodlara uzanan atipik metastaz paterni izlenebilir. Bu anatomik özellik, pelvik lenf nodları negatif olduğu halde izole paraaortik nüks görülen olguların açıklanmasında önem taşımaktadır (55)

Hematojen yayılım:
Hematojen yayılım düşük dereceli endometrioid tümörlerde görece daha nadir izlenirken, derin myometriyal invazyon, lenfovasküler alan invazyonu (LVI) ve agresif histolojik alt tipler varlığında daha belirgin hale gelmektedir. Bu yolla en sık akciğer metastazı görülür; bunu karaciğer, kemik ve daha nadiren santral sinir sistemi metastazları izler. Özellikle seröz karsinom ve karsinosarkom gibi yüksek riskli alt tiplerde hematojen yayılım olasılığı daha yüksektir (54,55).

İntraperitoneal ve transtubal yayılım:
Bu yayılım biçimi özellikle seröz histolojiye sahip tümörlerde klinik açıdan önem taşımaktadır. Tümör hücreleri uterin kaviteden fallop tüplerine retrograd olarak geçerek tubal ostiumlardan periton boşluğuna dökülebilir veya uterin serozayı aşarak peritoneal yüzeylere yayılabilir. Bu hücreler periton sıvısı içinde taşınarak omentum ve diğer peritoneal yüzeylerde implantasyon oluşturabilir; ileri olgularda omental kek görünümü ve diffüz peritoneal karsinomatozis gelişebilir (54,55).

2.9. Tanı ve Tarama Yöntemleri

Endometrium kanserinin klinik yönetimi, asemptomatik popülasyonda tarama yaklaşımlarından, semptomatik hastada görüntüleme ve histopatolojik doğrulamaya, ardından laboratuvar ve biyobelirteç değerlendirmesine uzanan çok basamaklı bir süreci içermektedir. Tanısal yaklaşım; hastanın yaşı, menopoz durumu, genetik risk profili ve eşlik eden klinik faktörlere göre farklılık göstermektedir.

2.9.1. Tarama Yöntemleri ve Spesifik Kohort Yaklaşımları

Asemptomatik genel kadın popülasyonunda endometrium kanserine özgü mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış rutin bir tarama programı bulunmamaktadır. Servikal sitoloji, endometrium kanserinin taranması için uygun bir test değildir; duyarlılığı düşüktür ve birçok olguda normal sonuç verebilir. Bununla birlikte servikovajinal sitolojide özellikle postmenopozal hastada endometriyal hücrelerin görülmesi veya atipik glandüler hücre (AGC) saptanması, endometriyal patoloji açısından ileri değerlendirme gerektirir (56,57).

Genel popülasyonda rutin tarama önerilmemekle birlikte, kalıtsal kanser sendromu taşıyıcılarında ve belirli yüksek riskli gruplarda hedefe yönelik takip gündeme gelmektedir. Lynch sendromunda 30–35 yaşlarından itibaren 1–2 yılda bir endometriyal biyopsi düşünülebilir; transvajinal ultrasonografi ise özellikle postmenopozal dönemde yardımcı olabilir, ancak bu yaklaşımların endometrium kanseri mortalitesini azalttığı kesin olarak gösterilmemiştir (58). Cowden sendromunda / PTEN hamartom tümör sendromunda endometrium kanseri riski artmış olmakla birlikte, rutin TVUSG'nin sağkalım yararını destekleyen güçlü kanıt bulunmamaktadır; bu nedenle takip bireyselleştirilmeli, semptom farkındalığı

artırılmalı ve uygun hastalarda risk azaltıcı seçenekler tartışılmalıdır (59). Tamoksifen kullanan asemptomatik kadınlarda ise rutin TVUSG veya endometriyal biyopsi önerilmez; ancak anormal uterin kanama varlığında histopatolojik değerlendirme yapılmalıdır (23).

2.9.2. Tanısal Yaklaşım ve Menopozal Duruma Göre Algoritma

Anormal uterin kanama veya görüntüleme ile saptanan endometriyal şüphe varlığında tanısal yaklaşım hastanın menopozal durumuna göre değişmektedir. Postmenopozal kanama, aksi kanıtlanana kadar malignite açısından değerlendirilmesi gereken bir bulgudur. İlk basamak görüntüleme yöntemi transvajinal ultrasonografidir. Postmenopozal kanaması olan hastalarda endometrium kalınlığının 4 mm'nin üzerinde olması endometriyal örnekleme endikasyonu oluşturur. Endometrium kalınlığının 4 mm ve altında olması ise yüksek negatif öngörü değerine sahiptir; ancak persistan veya rekürren kanama varlığında yine histopatolojik örnekleme gereklidir (57,60).

Premenopozal dönemde endometrium kalınlığı menstruel siklus boyunca değişkenlik gösterdiği için tek bir eşik değere dayalı yaklaşım uygun değildir. Bu grupta özellikle 45 yaş ve üzeri anormal uterin kanamalı hastalarda, ayrıca 45 yaş altı olmakla birlikte obezite, kronik anovulasyon, polikistik over sendromu, diyabet, karşılanmamış östrojen maruziyeti, persistan kanama veya medikal tedaviye yanıtsızlık gibi risk faktörleri bulunanlarda endometriyal biyopsi önerilmektedir (57). Endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) veya atipik endometriyal hiperplazi saptanan olgularda eş zamanlı invaziv karsinom riski dikkate alınmalıdır; bu nedenle histeroskopi eşliğinde ek örnekleme, eşlik eden karsinomu dışlamada en doğru yöntem olarak kabul edilmektedir (61).

Poliklinik koşullarında uygulanan Pipelle endometriyal örneklemesi**,** ilk basamak invaziv tanı yöntemlerinden biridir. Pipelle ile elde edilen doku örneklerinin postmenopozal kadınlarda endometrium kanserini saptamadaki duyarlılığı yüksektir ve bazı serilerde %90'ın üzerinde, bazı meta-analizlerde ise daha da yüksek oranlarda bildirilmiştir. Bununla birlikte fokal kaviter lezyonlarda veya yetersiz örnekleme durumunda yanlış negatif sonuçlar görülebilir. Bu nedenle yetersiz

örnekleme, persistan kanama veya fokal lezyon şüphesinde histeroskopi ve gerektiğinde fraksiyone dilatasyon-küretaj uygulanmalıdır (57,62).

2.9.3. Laboratuvar Çalışmaları, Sitoloji ve Tümör Belirteçleri

Histopatolojik tanıya ek olarak, hastalığın yaygınlığı ve olası prognostik özellikleri hakkında bilgi sağlayabilecek bazı laboratuvar incelemeleri kullanılmaktadır. Servikovajinal sitoloji tek başına tanı koydurucu değildir; ancak smear incelemesinde atipik glandüler hücreler veya endometriyal hücreler saptanması ileri değerlendirme gerektirir. Cerrahi sırasında alınan peritoneal yıkama sitolojisi, güncel FIGO 2023 evrelemesinde evreyi doğrudan değiştirmemekle birlikte, patoloji raporunda ayrıca belirtilmesi önerilen bir bulgudur (5,56). Rutin preoperatif değerlendirmede tam kan sayımı ile böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri de istenmelidir.

CA-125, endometrium kanseri için primer tanı testi değildir; ancak preoperatif dönemde yüksek saptanması ekstrauterin hastalık, derin myometriyal invazyon, lenfovasküler alan invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olabilir. Özellikle 35 U/mL üzerindeki değerlerin ekstrauterin hastalıkla ilişkili olduğu uzun süredir bilinmektedir; yine de duyarlılığı sınırlı olduğundan tek başına karar verdirici değildir (63).

HE4 (Human Epididymis Protein 4) ise endometrium kanserinde tanısal ve prognostik açıdan umut verici bir biyobelirteçtir. Yüksek serum HE4 düzeyleri evre, derin myometriyal invazyon ve lenf nodu metastazı gibi kötü prognostik faktörlerle ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte HE4 henüz rutin klinik kullanımda yerleşmiş standart bir belirteç değildir. Gerektiğinde CA-125 ile birlikte değerlendirilmesi preoperatif risk sınıflamasına katkı sağlayabilir (64).

2.10. Klinik Bulgular

Endometrium kanseri, jinekolojik maligniteler arasında nispeten erken dönemde semptom veren ve bu sayede olguların büyük bir kısmının uterusa sınırlı lokalize hastalık aşamasında tanı almasına olanak tanıyan bir malignitedir. Hastalığın klinik prezentasyonu; hastanın menopozal durumuna, tümörün histolojik ve moleküler alt

tipine, büyüme hızına ve ekstrauterin yayılım derecesine göre geniş bir spektrum gösterir (22,50).

2.10.1. Anormal Uterin Kanama

Endometrium kanserinin kardinal ve en sık karşılaşılan klinik bulgusu anormal uterin kanamadır. Hastaların büyük çoğunluğunda ilk başvuru şikâyeti olarak izlenir. Kanamanın patofizyolojik temelinde; hızla prolifere olan tümör dokusunda göreceli iskemi, yüzeyel ülserasyon ve frajil neovasküler yapıların rüptürü yer almaktadır (54).

Postmenopozal kanama: Postmenopozal dönemde görülen her türlü vajinal kanama, lekelenme tarzında olsa dahi, histopatolojik olarak aksi ispat edilene kadar malignite açısından değerlendirilmelidir. Sistematik derleme ve meta-analiz verilerine göre, postmenopozal kanaması olan kadınlarda endometrium kanseri saptanma oranı yaklaşık **%9**'dur (65).

Premenopozal ve perimenopozal kanama: Premenopozal dönemde hastalık çoğunlukla uzamış menstrüel kanama, intermenstrüel kanama veya anovulatuar düzensiz uterin kanama ile klinik verir. Özellikle obezite, kronik anovulasyon, polikistik over sendromu ve medikal tedaviye dirençli kanama varlığında endometriyal patoloji dışlanmalıdır (66).

2.10.2. Vajinal Akıntı

Özellikle ileri yaşlı ve postmenopozal hastalarda belirgin kanama olmaksızın sulu, serohemorajik veya pürülan vajinal akıntı görülebilir. Bu durum, nekrotik tümör dokusunun dökülmesi ve uterin kavite içinde sekonder enfeksiyon gelişmesine bağlı olabilir. İleri yaş grubunda medikal tedaviye dirençli seröz, kanlı veya pürülan vajinal akıntı önemli bir uyarı bulgusu olarak kabul edilmelidir (54).

2.10.3. Pelvik Ağrı ve Atipik Prezentasyonlar

Endometrium kanseri erken evrelerde çoğu zaman ağrısız seyretmekle birlikte, pelvik ağrı özellikle ileri evre, servikal stenoz veya kavite içi sekresyon birikimi olan olgularda görülebilir. Alt uterin segment yerleşimli tümörlerde ya da servikal kanalın

daraldığı hastalarda hematometra veya piyometra gelişmesi uterin distansiyona ve kramp tarzında pelvik ağrıya neden olabilir (55).

Agresif histolojik ve moleküler alt tiplerde klinik tablo daha atipik olabilir. Özellikle seröz veya p53-anormal tümörlerde klasik uterin kanama semptomu ön planda olmayabilir; bunun yerine abdominal distansiyon, pelvik ağrı, erken doyma ve asit gibi bulgularla ileri evre over kanserini taklit eden bir prezentasyon görülebilir (22,50).

2.10.4. İleri Evre ve Metastatik Hastalık Bulguları

Hastalık pelvik sınırları aştığında, invaze ettiği organlara veya metastaz yaptığı bölgelere ait ek bulgular gelişebilir. Mesane invazyonunda hematüri, pollaküri ve dizüri; rektal invazyonda hematokezya ve tenesmus görülebilir (54). Pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazları üreter basısına bağlı hidronefroz, alt ekstremite lenfödemi ve lumbosakral pleksus basısına bağlı nöropatik ağrıya yol açabilir (55). İleri evre olgularda kilo kaybı, anemi, iştahsızlık ve kanser kaşeksisi gibi sistemik bulgular da tabloya eşlik edebilir (22).

2.10.5. Asemptomatik Olgular

Olguların küçük bir kısmında tanı, herhangi bir belirgin semptom olmaksızın başka bir nedenle yapılan jinekolojik muayene veya görüntüleme sırasında konulabilir. Bu hastalarda transvajinal ultrasonografide endometrium kalınlığında artış, intrauterin fokal lezyon ya da başka bir endikasyonla yapılan MRG veya BT'de şüpheli uterin kavite bulguları saptanabilir (65).

2.11. Görüntüleme Yöntemleri

Endometrium kanserinin klinik yönetiminde görüntüleme yöntemleri; preoperatif evrelemenin yapılması, cerrahi yaklaşımın planlanması, uzak metastazların araştırılması ve adjuvan tedavi gereksiniminin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Güncel kılavuzlar ve radyoloji temelli değerlendirme sistemleri, görüntüleme yönteminin seçiminin hastanın histolojik risk profili ve klinik bulgularına göre yapılmasını önermektedir. Preoperatif görüntüleme özellikle derin

myometriyal invazyon, servikal uzanım ve lenfadenopati şüphesi olan hastalarda tedavi planını doğrudan etkileyebilmektedir (66).

2.11.1 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Toraks, abdomen ve pelvis BT, endometrium kanserinde lokal evreleme için MRG kadar güçlü değildir; myometriyal invazyon ve servikal stromal tutulum değerlendirmesinde sınırlıdır. Buna karşılık, yüksek riskli histoloji varlığında veya klinik olarak ileri evre hastalık şüphesinde sistemik yayılımın araştırılmasında yararlıdır. Özellikle akciğer, karaciğer, periton ve lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (67). Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) değerlendirmesine göre düşük riskli olguların çoğunda uzak metastaz olasılığı düşük olduğundan rutin uzak metastaz taraması her hastada gerekli değildir; ancak yüksek dereceli tümörlerde veya şüpheli bulgularda kesitsel görüntüleme önerilebilir (67).

BT'de metastatik lenf nodu lehine kabul edilen bulgular arasında kısa aks çap artışı, normal oval morfolojinin kaybı, yağlı hilusun silinmesi ve santral nekroz yer alır. Ayrıca omental kalınlaşma, peritoneal nodüller, asit ve abdominal implantlar ileri evre hastalık lehine yorumlanır (54,55,67).

2.11.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Pelvik MRG, endometrium kanserinin lokal preoperatif evrelemesinde en değerli görüntüleme yöntemidir. Özellikle myometriyal invazyon derinliğinin ve servikal stromal tutulumun değerlendirilmesinde yumuşak doku çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle öne çıkmaktadır (68). Güncel yaklaşımda multiparametrik MRG kullanılmakta; T2 ağırlıklı görüntüler, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve çoğu merkezde dinamik kontrastlı inceleme birlikte değerlendirilmektedir. Bu yöntem, uterusun anatomisini ortaya koymakta ve tümörün myometriyum içindeki uzanımını daha doğru göstermektedir (4,68).

MRG'de myometriyal invazyon lehine bulgular arasında junctional zon bütünlüğünün bozulması, myometriyum içinde tümör uzanımının izlenmesi ve servikal stromal halkanın kesintiye uğraması yer alır (68).

2.11.3. Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi (18F-FDG PET/BT)

18F-FDG PET/BT, endometrium kanserinde rutin erken evre lokal evreleme yöntemi değildir. Bununla birlikte özellikle yüksek riskli histolojik alt tiplerde, lenf nodu ve uzak metastazların saptanmasında yararlı olabilir. PET/BT'nin temel gücü, metabolik aktivitesi artmış odakları göstermesi ve bazı durumlarda BT veya MRG'de sınırda görülen lezyonların yorumlanmasına katkı sağlamasıdır (69). Özellikle lenf nodu ve uzak metastaz saptanmasında konvansiyonel MRG ve kontrastlı BT'ye göre avantaj sağlayabildiği bildirilmiştir. Ancak küçük lenf nodu metastazlarında duyarlılığı sınırlı olabilir (69).

PET/BT bulguları yorumlanırken SUVmax eşik değeri, tutulumun morfolojik karşılığı ve fizyolojik aktivite alanlarıyla ilişkisi birlikte değerlendirilmelidir. Bu nedenle PET/BT, özellikle seçilmiş yüksek riskli hastalarda sistemik evreleme ve radyoterapi alanlarının planlanması açısından tamamlayıcı bir yöntem olarak düşünülmelidir (69).

2.11.4. Transvajinal Ultrasonografi (TVUSG)

Transvajinal ultrasonografi, semptomatik hastada ilk basamak değerlendirme yöntemi olarak önemini korumaktadır. Özellikle postmenopozal kanaması olan hastalarda endometrium kalınlığının ölçülmesi tanısal yaklaşımda belirleyicidir; 4 mm ve altındaki kalınlık düşük risk lehine kabul edilirken, bunun üzerindeki ölçümler ileri değerlendirme gerektirir (60). Bununla birlikte TVUSG yalnızca kalınlık ölçümü için değil, deneyimli ellerde myometriyal invazyonun preoperatif değerlendirilmesinde de kullanılabilir (70).

Sistematik derleme ve meta-analiz verilerine göre MRG'nin derin myometriyal invazyonu saptamadaki duyarlılığı TVUSG'ye göre biraz daha yüksek görünmekle birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu nedenle MRG'nin kontrendike olduğu veya ulaşılamadığı durumlarda, deneyimli uzman tarafından yapılan TVUSG kabul edilebilir bir alternatif olabilir.

2.12. Tedavi ve Yönetim

Endometrium kanserinin klinik yönetimi; kanser evresi, histolojik alt tip, hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklar ve gelecekteki doğurganlık isteği de dahil olmak üzere hastaya ve tümöre ait özelliklere göre bireyselleştirilmeli ve multidisipliner bir yaklaşımla planlanmalıdır. Bu özellikler aynı zamanda hastanın genel nüks riskinin belirlenmesine yardımcı olarak cerrahi sonrası adjuvan tedavi (radyoterapi ve kemoterapi) kararlarına doğrudan rehberlik eder (4,12,55).

Adjuvan tedavi endikasyonlarını belirleyen risk stratifikasyonu tarihsel süreç içinde evrim geçirmiştir. Bu tezin temelini oluşturan FIGO 2009 klinikopatolojik evrelemesinden, GOG ve PORTEC çalışma gruplarının tanımladığı risk modellerine ve nihayetinde güncel ESMO/ESGO/ESTRO moleküler sınıflandırmasına kadar tüm karar mekanizmaları aşağıda bütüncül olarak özetlenmiştir (4,71,72,73).

2.12.1. Risk Gruplandırması ve Adjuvan Tedavi Karar Mekanizmaları

2.12.1.2. FIGO 2009 Klinikopatolojik Evrelemesi ve Rölatif Risk Faktörleri

Moleküler testlerin rutin onkoloji pratiğine girmediği dönemde ve bu tezin hasta kohortunda adjuvan tedavi kararları büyük ölçüde anatomik yayılıma, tümör gradına ve spesifik rölatif risk faktörlerine göre alınmıştır. Tedavi rejimini etkileyen bu rölatif risk faktörleri arasında ileri yaş, lenfovasküler alan invazyonu (LVI) varlığı, primer tümör çapı ve alt uterin segment tutulumu yer almaktadır (12,55).

Bu faktörler ışığında FIGO 2009 döneminde risk grupları ve adjuvan tedavi yaklaşımı genel olarak şu şekilde tanımlanmıştır:

- **Düşük risk:** Myometriyal invazyonun olmadığı veya <%50 olduğu, Grade 1–2 endometrioid tümörlerdir. Standart yaklaşım yalnızca izlemdir. Bununla birlikte, rölatif risk faktörlerinin varlığında bazı hastalarda vajinal kaf nüksünü azaltmak amacıyla vajinal brakiterapi düşünülebilir (12,55).
- **Orta risk:** Grade 1–2 olup myometriyumun yarısından fazlasını invaze eden veya Grade 3 olup yüzeyel invazyon gösteren olgulardır. Bu grupta vajinal

brakiterapi sık kullanılan adjuvan yaklaşımdır. Seçilmiş düşük ek riskli hastalarda yalnızca izlem de düşünülebilir (12,55).

- **Yüksek risk:** Evre IB Grade 3, Evre II ve üzeri hastalıklar ile non-endometrioid histolojiler bu gruba girer. Lokal ve sistemik nüks riski daha yüksek olduğundan pelvik radyoterapi, kemoterapi veya bunların kombinasyonu gündeme gelir (12,55).

2.12.1.3. GOG-99 ve PORTEC Çalışmaları: Yüksek-Orta Risk Kavramı

FIGO evrelemesinin tek başına yeterli olmadığı erken evre olgularda, adjuvan tedavi gereksinimini daha net tanımlamak amacıyla GOG ve PORTEC çalışma grupları tarafından risk modelleri geliştirilmiştir.

GOG-99 çalışmasında yüksek-orta risk grubu; grade 2–3 histoloji, myometriyal invazyon ve LVI olmak üzere üç temel risk faktörü üzerinden tanımlanmıştır. Buna göre yüksek-orta risk**;** 70 yaş ve üzerinde en az bir risk faktörü**,** 50 yaş ve üzerinde en az iki risk faktörü veya her yaşta üç risk faktörünün birlikte bulunması durumunda söz konusudur. Bu çalışmada pelvik radyoterapinin özellikle pelvik ve vajinal nüksü azalttığı gösterilmiştir (71).

PORTEC-2 çalışması ise yüksek-orta riskli hastalarda vajinal brakiterapi ile pelvik eksternal radyoterapiyi karşılaştırmıştır. Çalışma sonuçları, vajinal brakiterapinin vajinal kontrol açısından etkili olduğunu ve pelvik EBRT'ye kıyasla daha düşük gastrointestinal toksisite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle yüksek-orta riskli seçilmiş hastalarda vajinal brakiterapi önemli bir adjuvan tedavi seçeneği haline gelmiştir (72).

2.12.1.4. Güncel ESMO/ESGO/ESTRO Moleküler Risk Sınıflandırması

Güncel onkoloji pratiğinde risk sınıflandırması yalnızca anatomik evreye değil, aynı zamanda moleküler alt gruplara da dayanmaktadır. ESGO/ESTRO/ESP 2021 ve ESMO 2022 kılavuzları; POLEmut**,** MMRd**,** NSMP ve p53abn moleküler profillerini histolojik ve anatomik özelliklerle birlikte değerlendirerek adjuvan tedavi kararlarını yönlendirmektedir (4,73).

Bu sınıflamaya göre genel yaklaşım şu şekildedir:

- **Düşük risk:** Evre IA, düşük dereceli, LVI negatif veya fokal LVI'li endometrioid tümörler ile bazı POLEmut olgular bu gruptadır. Çoğu hastada yalnızca izlem yeterlidir (4,73).
- **Orta risk:** Evre IB düşük dereceli veya Evre IA yüksek dereceli, LVI negatif/fokal olgularda vajinal brakiterapi temel adjuvan yaklaşım olarak önerilmektedir (4,73).
- **Yüksek-orta risk:** Belirgin LVI, yüksek derece veya Evre II hastalık bu grupta önem taşır. Bu olgularda pelvik radyoterapi ve seçilmiş hastalarda kemoterapi düşünülmektedir (4,73).
- **Yüksek risk:** p53abn invaziv tümörler, Evre III–IVA hastalıklar ve seröz, berrak hücreli karsinom ile karsinosarkom gibi agresif histolojiler bu grupta yer almaktadır. Bu hastalarda kemoterapi ve/veya pelvik radyoterapi kombinasyonları standart tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (4,73).

2.12.2. Cerrahi Tedavi: Yöntemler, Endikasyonlar ve Kanıta Dayalı Yaklaşımlar

Endometrium kanserinin primer ve en kritik tedavi basamağı cerrahidir. Cerrahinin onkolojik açıdan iki temel amacı bulunmaktadır: birincisi, hastalığın batın içi ve lenfatik yayılım sınırlarını kesin olarak belirleyerek cerrahi-patolojik evrelemeyi yapmak ve postoperatif adjuvan tedavi gereksinimini netleştirmek; ikincisi ise makroskopik tümör yükünü mümkün olduğunca ortadan kaldırarak lokal kontrolü ve genel sağkalımı artırmaktır. Hastanın risk grubuna, tümör histolojisine, yayılım paternine ve güncel kılavuz önerilerine göre uygulanacak cerrahi yaklaşım değişiklik göstermektedir (4,5,12,55).

2.12.2.1. Erken Evrede Standart Cerrahi ve Minimal İnvaziv Yaklaşımlar

Klinik ve radyolojik olarak uterusa sınırlı olduğu düşünülen endometrium kanserinde standart primer cerrahi yaklaşım ekstrasfasyal total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomidir (TAH+BSO). Günümüzde açık cerrahinin yerini büyük ölçüde minimal invaziv cerrahi yöntemler almıştır. Laparoskopik ve robotik cerrahi, uygun hastalarda daha az kan kaybı, hastanede daha kısa kalış süresi ve daha düşük

yara yeri komplikasyonu ile ilişkilidir. LAP2 çalışması, minimal invaziv cerrahinin onkolojik sonuçlar açısından açık cerrahiye eşdeğer olduğunu göstermiştir (74). Bu nedenle NCCN ve ESGO/ESTRO/ESP kılavuzlarında, operabl erken evre hastalarda minimal invaziv yaklaşım primer cerrahi seçenek olarak önerilmektedir (4,75).

2.12.2.2. Peritoneal Yıkama Sitolojisi

Pozitif peritoneal sitoloji 1988 FIGO evrelemesinde Evre IIIA içinde değerlendirilmekteyken, izole sitoloji pozitifliğinin tek başına evreyi belirlemede yetersiz olduğunun gösterilmesi üzerine FIGO 2009 sisteminden çıkarılmıştır. Bununla birlikte güncel cerrahi yaklaşımda peritoneal yıkama sıvısı alınması ve patolojik olarak raporlanması önerilmektedir. Bunun nedeni, pozitif peritoneal sitolojinin özellikle erken evre hastalıkta dahi kötü prognozla ilişkili bağımsız bir belirteç olabilmesidir (76). Bu nedenle evreyi doğrudan değiştirmese de prognostik değerlendirme ve adjuvan tedavi kararında dikkate alınmalıdır (4,5,76).

2.12.2.3. Omentektomi

Omentum, batın içi yayılımın önemli bölgelerinden biridir; ancak omentektomi gerekliliği histolojik alt tipe göre değişir. Düşük ve orta riskli endometrioid karsinomlarda okült omental metastaz olasılığı düşük olduğundan rutin omentektomi önerilmez. Buna karşılık uterusa sınırlı görünse bile seröz karsinom, karsinosarkom ve undiferansiye karsinom gibi yüksek riskli histolojilerde infrakolik omentektomi veya en azından omental değerlendirme önerilmektedir. Berrak hücreli karsinomlarda ise omental değerlendirmenin seçilmiş olgularda düşünülmesi uygundur. Batın içi yayılım saptanan ileri evre hastalarda ise omentektomi, sitoredüktif cerrahinin bir parçası olarak uygulanabilir (4,75).

2.12.2.4. Lenf Nodu Değerlendirmesi

Geçmişte erken evre hastalarda pelvik ve paraaortik sistematik lenfadenektomi yaygın olarak uygulanmış olsa da, ASTEC ve Benedetti Panici randomize çalışmaları rutin sistematik pelvik lenfadenektominin genel sağkalımı veya hastalıksız sağkalımı anlamlı olarak artırmadığını göstermiştir. Buna karşın lenfosel, lenfödem ve cerrahi morbidite artışı bildirilmiştir (77,78). Bu nedenle güncel yaklaşımda sistematik

lenfadenektomi, tüm hastalarda rutin bir işlem olarak değil, seçilmiş olgularda tanısal veya terapötik amaçla değerlendirilmektedir.

Sentinel lenf nodu (SLN) haritalaması, özellikle erken evre endometrium kanserinde lenf nodu evrelemesinde kabul gören standart yaklaşımlardan biri haline gelmiştir. FIRES çalışması, sentinel lenf nodu algoritmasının lenf nodu metastazını saptamada yüksek duyarlılık ve yüksek negatif öngörü değeri sağladığını göstermiştir (79). Bu yaklaşım, tam lenfadenektominin morbiditesinden kaçınırken mikrometastazların saptanmasına olanak tanımaktadır. Çıkarılan sentinel nodların ultra-evreleme ile değerlendirilmesi, mikrometastazlar ve izole tümör hücrelerinin saptanmasını kolaylaştırmakta ve adjuvan tedavi kararını desteklemektedir (5,74,79).

2.12.2.5 İleri Evrede Sitoredüktif Cerrahi

Evre III–IV hastalıkta veya uterus dışı makroskopik yayılım saptanan olgularda cerrahi yaklaşım, maksimal sitoredüksiyon ilkesine dayanır. Amaç, mümkünse görünür tüm tümör dokusunun çıkarılmasıdır. Makroskopik rezidüel hastalık bırakılmaması, adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin etkinliğini artırabilir ve sağkalım üzerinde olumlu etki gösterebilir. Bu nedenle seçilmiş ileri evre hastalarda, morbidite göz önünde bulundurularak agresif sitoredüktif cerrahi planlanabilir (4,55).

2.12.2.6 . Fertilite Koruyucu Cerrahi Yaklaşım

Endometrium kanseri hastalarının küçük bir kısmı üreme çağında ve fertilite beklentisi olan kadınlardan oluşmaktadır. Standart cerrahi infertilite ile sonuçlanacağından, dikkatle seçilmiş hastalarda fertilite koruyucu tedavi düşünülebilir. Bu yaklaşım yalnızca patolojik olarak doğrulanmış grade 1 endometrioid endometrium karsinomu**,** myometriyal invazyon bulunmaması**,** ekstrauterin hastalık olmaması ve hastanın yakın izleme uyum gösterebilmesi durumunda gündeme gelmelidir. Yüksek doz progestin tedavisi veya levonorgestrel salgılayan rahim içi araç kullanılabilir. Tedaviye yanıt değerlendirmesi düzenli endometriyal örneklemelerle yapılmalı; gebelik tamamlandıktan sonra veya tedaviye yanıt alınamaması durumunda definitif cerrahi önerilmektedir.(80).

2.12.2.7. Profilaktik Cerrahi

Lynch sendromu taşıyıcılarında yaşam boyu endometrium kanseri riski belirgin olarak artmıştır. Bu nedenle çocuk istemi tamamlandıktan sonra risk azaltıcı total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi önerilebilir. Uygun zamanlama hastanın yaşı, genetik alt tipi, aile öyküsü ve fertilite planına göre bireyselleştirilmelidir. Bu yaklaşım özellikle yüksek riskli kalıtsal sendrom taşıyıcılarında profilaktik cerrahinin önemini ortaya koymaktadır (75).

2.12.2.8 . Nüks Hastalıkta Cerrahi Yönetim

Nüks hastalıkta cerrahinin rolü, önceki tedavilere ve nüksün lokalizasyonuna bağlıdır. Daha önce pelvik radyoterapi almamış hastalarda izole vajinal kaf nüksünde primer yaklaşım çoğu zaman radyoterapidir. Önceden radyoterapi almış ve santral pelvik bölgede sınırlı nüks gelişmiş seçilmiş hastalarda ise pelvik ekzenterasyon küratif amaçla uygulanabilen bir kurtarma cerrahisi seçeneğidir. Pelvik ekzenterasyon yüksek morbiditeli, majör bir cerrahi girişimdir ve dikkatli hasta seçimi gerektirir. Son yıllardaki çok merkezli seriler, uygun seçilmiş olgularda uzun süreli sağkalım elde edilebildiğini, ancak komplikasyon oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir (81). Uzak organlarda sınırlı metastatik odak saptanan seçilmiş olgularda metastazektomi de olgu bazında değerlendirilebilir.

2.12.3. Radyoterapi Uygulamaları ve Teknikleri: Fiziksel ve Radyobiyolojik Temeller

Endometrium kanserinin multidisipliner yönetiminde radyoterapi (RT); cerrahi sınırların onkolojik bütünlüğünü optimize etmek, mikroskobik rezidüel neoplastik hücre popülasyonunu ortadan kaldırmak ve lokal-bölgesel kontrolü sağlamak amacıyla uygulanan temel bir tedavi modalitesidir. Radyasyon onkolojisi pratiği, sadece klinik tedavi protokollerinin uygulanmasından ibaret olmayıp; iyonizan radyasyonun dokuyla girdiği biyofiziksel etkileşim kinetiğini, hücresel DNA tamir mekanizmalarını, üç boyutlu dozimetrik optimizasyon stratejilerini ve fraksiyonasyonun radyobiyolojik yanıtlarını entegre eden kompleks bir uzmanlık alanıdır. Bu bağlamda radyoterapinin temel onkolojik hedefi, yüksek konformaliteli radyasyon demetleri ile Klinik Hedef Hacim (CTV) içerisindeki neoplastik hücrelerde letal DNA hasarı oluşturacak dozu sağlarken, Risk Altındaki Organların

(OAR) yapısal ve fonksiyonel rezervlerini uluslararası tolerans limitleri içerisinde korumaktır (12).

2.12.3.1. Radyofiziksel Etkileşimler ve Radyobiyolojik Kinetik

Klinik radyoterapinin terapötik etkinliği, MV enerjili foton demetlerinin (genellikle 6-15 MV X-ışınları) doku içerisindeki enerji absorbsiyon profillerine dayanmaktadır. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology referansında detaylandırıldığı üzere; fotonlar doku ile etkileşime girdiklerinde ağırlıklı olarak Compton saçılması mekanizmasıyla sekonder elektronlar üretirler (12). MV fotonlarla oluşan elektronlar düşük-LET radyasyon karakterindedir; tümör hücresinin genetik materyaline (DNA) doğrudan hasar verebildikleri gibi, büyük oranda (%70-80) hücre içi su moleküllerinin radyolizi sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, özellikle hidroksil radikali (OH·), aracılığıyla dolaylı hasar mekanizmasını tetiklerler. Hücre ölümüyle doğrudan korelasyon gösteren en kritik lezyon, DNA çift sarmal kırıklarıdır (DSB - Double Strand Breaks).

Hücre popülasyonlarının radyasyon hasarına gösterdiği biyolojik yanıt, modern radyobiyolojinin temelini oluşturan Lineer-Kuadratik (LQ) Model ile matematiksel olarak formülüze edilmektedir (12). LQ model, hücre sağkalım fraksiyonunu (S) radyasyon dozu (D) ile ilişkilendirerek şu şekilde tanımlar:

$$S(D)=e^{-(\alpha D+\beta D2)}$$

Bu formüldeki α katsayısı, radyasyonun tek bir elektron vuruşuyla yarattığı, doza doğrusal olarak bağlı ve onarılamaz DNA hasarını temsil eder. β katsayısı ise, birden fazla elektron vuruşunun zamansal birikimiyle oluşan, doza kuadratik olarak bağlı ve enzimatik süreçlerle onarılabilir subletal hasarı (SLD) ifade etmektedir. Endometrium adenokarsinomu gibi hızlı hücre siklusu kinetiğine sahip tümörler ve intestinal mukoza gibi akut reaksiyon gösteren dokular için α⁄β oranı genellikle 10 Gy kabul edilir. Buna karşın; rektum, mesane detrusor kası ve pelvik bağ dokusu gibi geç dönem reaksiyon gösteren yapılar için α⁄β oranı 3 Gy olarak hesaplanmaktadır. Bu biyofiziksel farklılık, günlük konvansiyonel fraksiyonasyonun (1.8-2.0 Gy), tümör dokusunda letal hasar birikimine yol açarken, düşük α⁄β oranına sahip OAR'ların subletal hasar onarım enzimlerini aktive etmesine olanak tanır.

Farklı fraksiyonasyon şemalarını karşılaştırmak ve 2 Gy fraksiyon eşdeğeri dozu ifade etmek için Eşdeğer 2 Gy Doz (EQD_2) hesaplaması kullanılmaktadır:

$$\mathbf{EQD_2 = D \times (d + (\alpha/\beta)) / (2 + (\alpha/\beta))}$$

2.12.3.2. Radyoterapinin Tarihsel Gelişimi

Jinekolojik radyoterapinin tarihsel seyri, fiziksel doz dağılımını tümör geometrisine uydurabilme (konformalite) ve normal doku morbiditesini azaltma çabaları etrafında şekillenmiştir (55).

- **İki Boyutlu (2D) Konvansiyonel Radyoterapi:** 2D konvansiyonel planlama kemik referanslı olup geniş marjlar nedeniyle normal doku dozlarını artırmaktaydı. Bu durum, ince bağırsak ve mesanenin yüksek dozlara maruz kalmasıyla majör gastrointestinal komplikasyonlara zemin hazırlamıştır.
- **Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3D-CRT):** Bilgisayarlı Tomografinin (BT) planlama sistemlerine entegre edilmesiyle, aksiyal kesitler üzerinden üç boyutlu yumuşak doku konturlamasına geçilmiş, Çok Yapraklı Kolimatörlerin (MLC) kullanımıyla ışın demetleri tümör anatomisine uyumlu hale getirilmiştir.
- **Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) ve Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT):** Güncel postoperatif pelvik ışınlamanın altın standartlarıdır. Ters Planlama (Inverse Planning) algoritmalarının kullanıldığı bu dinamik tekniklerde, MLC yaprakları radyasyon demetini pikseller bazında modüle ederek doz yoğunluk modülasyonu sağlar ve hedef hacmi saran yüksek konformaliteli bir doz dağılımı yaratır. VMAT tekniğinde cihazın gantry'si hasta etrafında dönerken doz hızı ve MLC pozisyonları milisaniyeler içinde optimize edilir. Bu sayede rektum ve ince bağırsaklar etrafında dik bir doz düşüşü oluşturularak toksisite oranları azaltılmıştır.
- **Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi (IGRT):** IMRT/VMAT'ın dozimetrik milimetrik gradyanı, sistemi organ hareketlerine karşı kırılgan hale getirmektedir. Bu belirsizliği minimize etmek için, tedavi masasında alınan Konik Işınlı BT (CBCT) ile yumuşak doku eşleştirmesi (co-

registration) yapılarak hastanın üç boyutlu uzayda milimetrik doğruluğu sağlanmaktadır (12).

2.12.3.3. Radyoterapi Endikasyonları

Tedavi kararları; FIGO klinikopatolojik evresi, tümör gradı, LVI durumu ve moleküler alt tipleme verileri doğrultusunda belirlenmektedir (4,75).

- **Postoperatif Adjuvan Radyoterapi:**
  - **Klinik İzlem:** Düşük riskli olgularda adjuvan RT önerilmemektedir. Pelvik/vajinal nüks riski düşük olduğundan, morbiditeyi önlemek amacıyla sadece yakın izlem yeterlidir.
  - **Sadece Vajinal Brakiterapi (VBT):** Orta risk grubunda, PORTEC-2 çalışmasının verileri ışığında VBT monoterapisi standarttır. VBT, EBRT'ye kıyasla eşdeğer lokal kontrol sağlarken toksisiteyi azaltır (72).
  - **Eksternal Pelvik Radyoterapi (EBRT) +/- VBT boost uygulanması:** Yüksek-Orta ve Yüksek risk grubundaki hastalarda artmış pelvik lenfatik nüks riski nedeniyle adjuvan EBRT önerilmektedir. Servikal stroma tutulumu veya cerrahi sınır yakınlığında EBRT sonrası VBT boost uygulanmaktadır.
- **İnoperabl Hastalıkta Definitif (Küratif) Radyoterapi:** Medikal komorbiditeler veya lokal ileri pelvik fiksasyon nedeniyle cerrahi uygulanamayan vakalarda definitif RT temel tedavi seçeneğidir. EBRT'yi takiben, rezidüel uterin kitleye İntrakaviter Brakiterapi uygulanarak, brakiterapi katkısı dahil toplam biyolojik eşdeğer dozun (EQD_2) tümör merkezinde 75-85 Gy'e ulaştırılması hedeflenir (4).
- **Nüks ve Metastatik Hastalıkta Palyatif Radyoterapi:** Kontrolsüz vajinal kanamalarda hemostazı korumak amaçlı kısa şemalar (örn. 5 fraksiyonda 20 Gy), ağrılı litik kemik metastazlarında ise analjeziyi sağlamak amaçlı lokal radyoterapi uygulanır.

2.12.3.4. Eksternal Radyoterapi: Simülasyon, Multimodalite Görüntüleme ve Geometrik Belirsizliklerin Yönetimi

İmmobilizasyon ve Hazırlık Protokolleri:

Hastalar rijit pelvik fiksasyon sağlayan yatak sistemleri ile supin pozisyonda immobilize edilir. İnce bağırsak anslarının pelvik kaviteden ve yüksek doz bölgesinden kranial yöne deplase edilmesi amacıyla "Dolu Mesane Protokolü" uygulanır. Eşzamanlı olarak, rektal gaz distansiyonunun vajinal kafı anteriora iterek PTV dışına çıkarmasını önlemek amacıyla rektumun boş olması hedeflenir (55)**.** Simülasyon kesit kalınlığı 2-3 mm aralığında tutulmalı; vajinal kaf kubbesini ayırt edebilmek amacıyla radyoopak marker ve lenf nodu ayrımı için IV/oral kontrast kullanılmalıdır.

Multimodalite Görüntüleme ve Eşleştirme (Co-Registration):

Yumuşak doku rezolüsyonunu artırmak için simülasyon BT görüntüleri ile pelvik T2-ağırlıklı MRG kesitleri rijit veya deformabl algoritmalarla füzyon yapılarak rektovajinal sınırlar kesinleştirilir. Lenfatik metastaz (Evre IIIC) şüphesinde 18F-FDG PET/BT eşleştirmesi, metabolik olarak aktif nodal volümlerin (GTV) belirlenmesinde standart yaklaşımdır (69)**.**

Geometrik Belirsizlikler ve Van Herk Formülasyonu:

Radyoterapi süresince anatomik belirsizlikler iki eksende incelenir: Tedavi kurulumları arasındaki değişiklikleri ifade eden inter-fraksiyonel hatalar ve fraksiyon sırasında gerçekleşen intra-fraksiyonel hatalar. Klinik Hedef Hacmin (CTV) bu belirsizlikler altında planlanan dozu almasını sağlamak için CTV'ye eklenecek marj, Van Herk formülüyle şu şekilde hesaplanır (82)

$$M = 2.5\Sigma + 0.7\delta$$

CTV'ye hesaplanan bu M marjı eklenerek PTV oluşturulur. Formüldeki Σ (sistematik hatalar), tüm doz dağılımını uzayda kaydırdığı için 2.5 katsayısı ile çarpılır. Rastgele hataların δ doz düşüş bölgesi içindeki bulanıklaştırıcı etkisi ise 0.7 katsayısı ile hesaplamaya dahil edilir. Pelvik ışınlamalarda IGRT kullanımı sistematik hataları minimize ettiğinden, nodal CTV için eklenecek marjlar 5-7 mm aralığına

düşürülebilmektedir; bağımsız mobilitesi olan vajinal CTV için ise asimetrik (anterior-posterior eksende 7-10 mm) marjlar uygulanmaktadır.

2.12.4. Hedef Hacim ve OAR Konturlama Prensipleri

Güncel NRG Oncology/RTOG Konsensus Kılavuzları ile konturlama önerileri standartlaştırmıştır (83).

- **Klinik Hedef Hacim - Vajina (CTV-V):** Cerrahi klipsler ve MRG eşleştirmesi kullanılarak, vajinal kaf kubbesinden başlayıp introitusa doğru uzanır. Standart riskli hastalarda vajinanın proksimal yarısı yeterli görülürken; servikal stroma invazyonu veya alt vajina tutulumu durumlarında tüm vajinal kanal konturlanmalıdır.
- **Klinik Hedef Hacim - Nodal (CTV-N):** Majör pelvik damarların etrafına asimetrik 7 mm genişleme verilir. Bu hacim, anatomik bariyerlere (kemik korteksi, kas fasyaları, mesane ve barsak duvarları) kırpılarak elde edilir.
- **Obturator Bölge:** Obturator internus kasının üst fasyasından obturator foramenin kranial çatısına kadar konturlanır.
- **Presakral Bölge:** S1-S2 vertebra korpuslarının anterior yüzeyi boyunca, anterior sakral foramenleri içine alan hacimdir.
- **Paraaortik Bölge:** Paraaortik nodal tutulum varlığında, sol renal venin alt sınırından L4-L5 aortik bifurkasyona kadar 10-15 mm marjla konturlanır.

2.12.5. Tedavi Planlama ve QUANTEC Dozimetrik Kısıtlamaları

IMRT/VMAT optimizasyon sürecinde, ICRU Raporu 83 kriterlerine uygun olarak PTV hacminin en az %95'inin reçete edilen dozun %95'ini alması hedeflenirken; QUANTEC verileri doğrultusunda, 45.0-50.4 Gy (1.8-2.0 Gy/fr) pelvik ışınlama reçetelerinde majör OAR tolerans limitleri kurumsal protokollere göre değişkenlik gösterebilmekle birlikte genel olarak şu değerler hedeflenir (84, 85)

- **Rektum:** Kronik radyasyon proktiti ve kanama riskini kontrol altında tutmak için yüksek doz hacimlerinin şu sınırlarda kalması önerilmektedir: V40Gy < 40% ve V30Gy < 60%.

- **Mesane:** İdrar lümeni dahil dış duvar bütünüyle konturlanır. Detrusor kasının radyasyon indüklü fibrozisine bağlı radyasyon sistitini önlemek için: V45Gy < 35% ve V40Gy < 50% hedeflenir.
- **Bağırsak:** İnce bağırsak anslarının intra-fraksiyonel hareketlerini yönetebilmek için tüm peritoneal boşluk konturlanır. Radyasyon enteriti ve obstrüksiyon riskini kontrol altına almak için mutlak hacim kısıtlamaları önerilir: V40Gy <200 cc; V45Gy <195 cc gibi spesifik eşikler literatürde farklı tanımlanmış olup merkez protokollerine göre değişkenlik gösterebilir.
- **Pelvik Kemik İliği:** Lumbosakral omurlar, os ilium ve ischium konturlanarak tanımlanır. Kemoradyoterapi uygulanan hastalarda lökopeni/trombositopeniyi sınırlamak için: V40Gy < 37%, V20Gy < 75% ve V10Gy < 90% sınırları hedeflenir.
- **Femur Başları:** Geç dönem osteoradyonekroz riskinden kaçınmak için V30Gy < 15% düzeyinde tutulması ve maksimum dozun Dmax ≤ 50 Gy ile sınırlandırılması önerilmektedir.

2.12.6. Brakiterapi: IGABT Teknik Derinliği ve Uygulama Adımları

Vajinal brakiterapi (VBT), radyoaktif izotopun (İridyum-192) vajinal kavite içerisine yerleştirilen aplikatörler vasıtasıyla mukozaya doğrudan temas ettirildiği tekniktir. Brakiterapinin fiziksel üstünlüğü, kaynağın etrafında oluşan doz dağılımının Ters Kare Kanunu Doz $\propto 1/r^2$ gereği son derece hızlı düşmesine dayanır. Modern onkolojide ICRU 89 prensipleri ve ABS/GEC-ESTRO vajinal brakiterapi önerileri kılavuzluğunda IGABT (Görüntü Kılavuzluğunda Adaptif Brakiterapi) uygulanmaktadır (86, 87, 88).

- **Aplikatör Seçimi ve Fiziği:** Hastanın anatomisinin izin verdiği en geniş çaplı vajinal silindirin kullanılması radyobiyolojik bir gerekliliktir. Çapın artması, radyoaktif kaynak merkezi ile mukoza yüzeyi arasındaki mesafeyi artırarak derin doz profilini yatıklaştırır, mukozal nekroz riskini azaltır.
- **Simülasyon ve Konturlama:** Aplikatör vajinada sabitlendikten sonra elde edilen 1-2 mm kesit kalınlığındaki BT/MRG görüntüleri planlama sistemine aktarılır. Her fraksiyonda Vajinal Hedef Hacim (CTV vag) ve OAR yapıları üç boyutlu olarak yeniden konturlanır.

2.12.7. Radyoterapi Doz Tanımlamaları ve Fraksiyonasyon Şemaları

- **EBRT Dozları:** Nodal bölgelere ve tümör yatağına fraksiyon başına 1.8-2.0 Gy'den toplam 45.0 ila 50.4 Gy uygulanır. Gros tümöral lenf nodları mevcutsa, Eşzamanlı Entegre Boost (SIB) tekniğiyle bu alanlara 55.0-60.0 Gy radikal dozlar ulaştırılır (12, 55).
- **Brakiterapi Dozları:** Yüksek Doz Hızı (HDR) brakiterapide reçete dozu aplikatör yüzeyine veya yüzeyden 5 mm derinliğe tanımlanır.
- **Boost VBT:** Eksternal RT sonrası vajinal kaf nüks riskini kontrol altına almak için, fraksiyon başına 5.0-6.0 Gy'den 2 ila 3 fraksiyon reçete edilir.
- **VBT Monoterapi:** Orta riskli hasta grubunda uygulandığında; silindir yüzeyinden 5 mm derinliğe reçete edilen 3 fraksiyon x 7 Gy (toplam 21 Gy) veya 5 fraksiyon x 6 Gy (toplam 30 Gy) uygulamaları uluslararası standart şemalardır (72).

2.12.8. Radyoterapiye Bağlı Komplikasyonlar ve Normal Doku Toksisitesi

Endometrium kanserinin adjuvan veya definitif yönetiminde uygulanan eksternal pelvik radyoterapi (EBRT) ve vajinal brakiterapi (VBT), lokal kontrol oranlarını artırmakla birlikte ışınlama alanına giren sağlıklı dokularda da toksisiteye yol açabilmektedir. Modern radyasyon onkolojisinde temel amaç, tümör kontrol olasılığı ile normal doku komplikasyon olasılığı arasındaki dengeyi ifade eden terapötik indeksi en üst düzeye çıkarmaktır. Radyoterapiye bağlı toksisite riski; hedef hacim genişliği, toplam doz, fraksiyonasyon şeması, kullanılan teknik ve eşzamanlı sistemik tedavi varlığına göre değişmektedir. IMRT ve VMAT gibi yüksek konformaliteli teknikler morbiditeyi azaltmış olsa da, yaşam kalitesini etkileyen toksisiteler klinik yönetimin önemli bir parçası olmaya devam etmektedir.

Klinik pratikte tedaviye bağlı yan etkilerin objektif olarak derecelendirilmesinde genel onkolojik toksisiteler için NCI-CTCAE, radyoterapiye özgü normal doku hasarları için ise RTOG/EORTC skorlama sistemleri kullanılmaktadır (89, 90). İyonizan radyasyonun normal dokuda oluşturduğu hasar, dokunun hücresel yenilenme hızına bağlı olarak akut ve geç toksisite şeklinde iki ana başlıkta incelenir.

2.12.8.1. Akut Radyasyon Toksisitesi

Akut reaksiyonlar, radyoterapi sırasında veya tedavi tamamlandıktan sonraki ilk 90 gün içinde ortaya çıkar. Daha çok hızlı yenilenen dokularda, özellikle intestinal mukoza, mesane epiteli ve vajinal mukozada izlenir. Temel mekanizma, bazal tabakadaki proliferatif hücrelerin radyasyona bağlı kaybı sonucu epitel bütünlüğünün bozulması ve inflamasyon gelişmesidir. Akut toksisiteler çoğu hastada tedavi bitimini takiben birkaç hafta içinde gerileme eğilimindedir (91).

Gastrointestinal akut toksisite: Pelvik ışınlama alanına giren ince bağırsak ve rektosigmoid bölgede mukozal hasara bağlı ishal, kramp tarzında karın ağrısı, tenesmus, gaz artışı ve geçici emilim bozukluğu görülebilir. Klinik tablo sıklıkla akut radyasyon enteriti veya proktiti şeklinde ortaya çıkar. Yönetimde sıvı replasmanı, diyet düzenlemesi ve semptomatik destek tedavisi uygulanır.

Genitoüriner akut toksisite: Mesane mukozasında irritasyon ve ürotelyal hasara bağlı olarak dizüri, pollaküri, noktüri ve urgency gelişebilir. Enfeksiyon dışlandıktan sonra hidrasyon ve semptomatik medikal tedavi ile kontrol sağlanır.

Vajinal ve perineal reaksiyonlar: Özellikle tedavinin son haftalarında veya brakiterapi sonrası vulvovajinal mukozada eritem, hassasiyet, kuruluk ve mukozit gelişebilir.

2.12.8.2. Geç Radyasyon Toksisitesi

Geç reaksiyonlar, radyoterapi tamamlandıktan aylar veya yıllar sonra gelişen ve kalıcı olabilen komplikasyonlardır. Patofizyolojik olarak mikrovasküler hasar, kronik iskemi, fibroblast aktivasyonu ve TGF-β aracılı progresif fibrozis ile ilişkilidir (91). Geç yanıt veren dokuların α/β oranı düşük olduğundan, fraksiyon başına doz artışı bu dokularda geç hasar riskini belirgin şekilde artırır.

Vajinal toksisite (stenoz, atrofi ve disparoni): Özellikle kombine EBRT ve VBT uygulanan hastalarda vajinal kuruluk, epitel atrofisi, elastikiyet kaybı, vajinal kısalma ve stenoz gelişebilir. Bu değişiklikler disparoniye ve jinekolojik muayenenin zorlaşmasına neden olabilir. Güncel derlemeler, pelvik radyoterapi sonrası vajinal

stenozu azaltmak amacıyla düzenli vajinal dilatör kullanımının önerildiğini, ancak uygulama süresi ve sıklığı açısından standart bir protokol bulunmadığını belirtmektedir (92).

Kronik gastrointestinal komplikasyonlar: Rektal mukozada gelişen kronik iskemi ve telenjiektaziler kronik radyasyon proktiti, rektal kanama ve nadiren ülserasyona yol açabilir. İnce bağırsakta ise fibrotik değişiklikler striktür, subileus veya kronik enterit tablosuna neden olabilir. Modern IMRT/VMAT teknikleri ile yüksek doz alan hacimler azaltıldığında ciddi geç gastrointestinal toksisite oranları da düşmektedir.

Kronik genitoüriner komplikasyonlar: Mesane duvarında fibrozis, kapasite azalması, urgency, irritatif işeme semptomları ve nadiren kronik hemorajik sistit görülebilir. Bu komplikasyonlar çoğu zaman doz, eşlik eden komorbiditeler ve önceki pelvik girişimlerle ilişkilidir.

Pelvik yetmezlik kırıkları: Pelvik ışınlama sonrasında sakrum, pubis ve iliumda gelişen kemik zayıflığı pelvik yetmezlik kırıklarına yol açabilir. Bu durum çoğunlukla travma olmadan gelişir ve hastalar yük vermekle artan pelvik veya sakral ağrı ile başvurur. Sistematik derleme ve meta-analiz verilerine göre pelvik radyoterapi sonrası jinekolojik kanserlerde pelvik yetmezlik kırığı insidansı kayda değerdir; risk özellikle postmenopozal durum, osteoporoz ve diyabet varlığında artmaktadır (93).

2.12.9. Sistemik Tedavi, İmmünoterapi, Hormonoterapi ve Radyoterapi ile Entegrasyonu

Endometrium kanserinin adjuvan ve ileri evre yönetiminde sistemik tedavilerin, özellikle sitotoksik kemoterapi, immünoterapi ve hormonoterapinin, eksternal radyoterapi (EBRT) ile entegrasyonu tedavi etkinliği ile toksisite arasındaki dengenin dikkatle kurulmasını gerektirir. Bu tedaviler eşzamanlı ya da ardışık şekilde uygulanabilmekte olup, hangi yaklaşımın tercih edileceği hastanın evresine, histolojik ve moleküler risk profiline, önceki tedavilerine ve beklenen toksisiteye göre belirlenmektedir (12,55,73).

Sitotoksik Kemoterapi ve Radyoterapi Entegrasyonu

İleri evre veya rekürren endometrium kanserinde standart sitotoksik kemoterapi rejimini belirleyen temel çalışma GOG-209'dur. Bu çalışmada karboplatin–paklitaksel kombinasyonunun, tarihsel TAP rejimine (paklitaksel–doksorubisin–sisplatin) genel sağkalım açısından eşdeğer olduğu gösterilmiş; median genel sağkalım karboplatin/paklitaksel kolunda 37 ay, TAP kolunda ise 41 ay olarak bildirilmiştir (94). Bu nedenle karboplatin–paklitaksel günümüzde ileri evre ve rekürren hastalıkta temel kemoterapi rejimi olarak kabul edilmektedir.

Yüksek riskli erken evre ve lokal ileri evre hastalarda bu kemoterapinin radyoterapi ile nasıl birleştirileceği başlıca PORTEC-3 ve GOG-258 çalışmaları ile şekillenmiştir. PORTEC-3 çalışmasında, pelvik radyoterapiye eşzamanlı sisplatin eklenmesi ve sonrasında adjuvan karboplatin/paklitaksel verilmesi, yalnızca radyoterapi ile karşılaştırılmıştır. Beş yıllık genel sağkalım oranı kemoradyoterapi kolunda %81,8, yalnız radyoterapi kolunda %76,7; beş yıllık hastalıksız sağkalım oranı ise sırasıyla %75,5 ve %68,6 bulunmuştur. Bu yarar özellikle yüksek riskli alt gruplarda daha belirgin görünmektedir. Bununla birlikte, tedavi sırasında grade 3 ve üzeri toksisite kemoradyoterapi kolunda %60, yalnız radyoterapi kolunda ise %12 oranında izlenmiştir (49).

GOG-258 çalışmasında ise evre III–IVA hastalarda kemoradyoterapi ile yalnız kemoterapi karşılaştırılmış ve beş yıllık relapssız sağkalım açısından anlamlı fark gösterilememiştir (%59'a karşı %58). Buna karşın kemoradyoterapi, yalnız kemoterapiye göre vajinal nüksü %7'den %2'ye, pelvik ve paraaortik nodal nüksü ise %20'den %11'e düşürmüştür. Buna karşılık uzak nükslerin yalnız kemoterapi lehine daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgular, radyoterapinin özellikle lokorejyonel kontrol katkısını ortaya koymaktadır (95).

Pratikte kemoterapi ve radyoterapinin entegrasyonu yapılırken hematolojik ve gastrointestinal toksisite riski göz önünde bulundurulmalıdır. Eşzamanlı sisplatin uygulaması radyosensitizan etki sağlayabilmekle birlikte, bazı hastalarda ardışık uygulama stratejileri tercih edilebilmektedir. Bu seçim hasta bazında yapılmalıdır (12,55).

İmmünoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonları

Yanlış eşleşme onarım eksikliği gösteren (dMMR/MSI-H) endometrium kanserlerinde immün kontrol noktası inhibitörleri sistemik tedavide önemli bir yer kazanmıştır. RUBY çalışmasında, primer ileri veya rekürren endometrium kanserinde karboplatin–paklitaksele dostarlimab eklenmesiyle 24 aylık progresyonsuz sağkalım tüm popülasyonda %36,1'e karşı %18,1, 24 aylık genel sağkalım ise %71,3'e karşı %56,0 bulunmuştur; yararın özellikle dMMR/MSI-H alt grupta daha belirgin olduğu bildirilmiştir (45).

NRG-GY018 çalışmasında ise pembrolizumabın karboplatin–paklitaksele eklenmesi, dMMR kohortunda 12 aylık progresyonsuz sağkalımı %74'e karşı %38 düzeyine yükseltmiş ve progresyon veya ölüm riskinde yaklaşık %70 azalma sağlamıştır. Aynı çalışmada pMMR kohortunda da median progresyonsuz sağkalım 13,1 aya karşı 8,7 ay olarak daha uzun bulunmuştur (96). Bu nedenle güncel pratikte immünoterapi yalnız dMMR grubunda değil, seçilmiş ileri veya rekürren pMMR hastalarda da birinci basamak kemoterapi ile birlikte değerlendirilmektedir.

Radyoterapi ile immünoterapi kombinasyonu teorik olarak sinerjik görünse de, pelvik radyoterapi sırasında immün aracılı kolit ve enterit riskinin artabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle pelvik radyoterapi ile tam eşzamanlı immünoterapi kullanımı her hasta için standart değildir; merkez deneyimi ve hasta bazlı risk değerlendirmesi önemlidir (12,55).

Hormonoterapi ve Radyoterapi

Düşük dereceli, yavaş seyirli, hormon reseptör pozitif ve düşük tümör yüküne sahip endometrium kanserlerinde hormonoterapi önemli bir seçenektir. Özellikle oligometastatik, indolent seyirli veya kemoterapiyi tolere edemeyecek kadar frajil hastalarda megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat veya aromataz inhibitörleri kullanılabilir (75). Hormonoterapi, pelvik radyoterapi ile birlikte ciddi mukozal toksisite oluşturmaz; ancak yüksek doz progestinlerin tromboembolik risk oluşturabileceği bilinmektedir. Bu nedenle ileri yaş, immobilite veya ek tromboemboli riski bulunan hastalarda tedavinin sıralaması dikkatle planlanmalıdır (12,75).

Metastatik ve Nüks Hastalıkta Sistemik Yönetim Algoritması

Lokal tedavilerle kontrol altına alınamayan pelvik nüksler ile de novo metastatik hastalıkta temel amaç semptom kontrolü, yaşam süresinin uzatılması ve yaşam kalitesinin korunmasıdır. Sistemik tedavi seçimi, tümörün moleküler profiline ve hastanın daha önce platin bazlı tedavi alıp almadığına göre yapılmaktadır.

Birinci basamak tedavi:

- **dMMR/MSI-H hastalarda**, karboplatin–paklitaksele dostarlimab veya pembrolizumab eklenmesi güncel standart yaklaşımlardan biridir (46,97).
- **pMMR/MSS hastalarda** da immünoterapinin kemoterapiye eklenmesiyle progresyonsuz sağkalım yararı gösterilmiştir; bu nedenle yalnız kemoterapi artık tek seçenek olarak düşünülmemektedir (96).
- **HER2-pozitif uterin seröz karsinomlarda** ise karboplatin/paklitaksele trastuzumab eklenmesi güncel kılavuzlarda önerilmektedir (75).

İkinci basamak ve platin dirençli hastalık:

- **pMMR/MSS hastalarda**, KEYNOTE-775 çalışmasına göre pembrolizumab + lenvatinib kombinasyonu standart kurtarma tedavilerinden biridir. Bu çalışmada pMMR popülasyonunda median progresyonsuz sağkalım 6,6 aya karşı 3,8 ay, median genel sağkalım ise 17,4 aya karşı 12,0 ay bulunmuştur (97).
- **dMMR/MSI-H hastalarda**, daha önce immünoterapi almamış olgularda pembrolizumab monoterapisi KEYNOTE-158 çalışmasında anlamlı aktivite göstermiştir; objektif yanıt oranı yaklaşık %48 olarak bildirilmiştir (98). Dostarlimab için de GARNET çalışmasında dMMR/MSI-H endometrium kanserinde objektif yanıt oranı %45,5 bulunmuş ve yanıt süresinin uzun olduğu gösterilmiştir (99).
- **İmmünoterapiye uygun olmayan hastalarda** ikinci basamakta tek ajan doksorubisin, pegile lipozomal doksorubisin veya paklitaksel palyatif amaçla kullanılabilir (75).

- Düşük dereceli, ER/PR pozitif, yavaş ilerleyen ve visseral kriz göstermeyen nüks/metastatik hastalarda hormonoterapi kemoterapiye alternatif veya öncelikli seçenek olabilir (75).

2.13. Takip ve İzlem Protokolleri

Endometrium kanserinde primer tedavinin tamamlanmasından sonra uygulanan takip programlarının temel amaçları; lokal, bölgesel ve uzak nükslerin erken saptanması, tedaviye bağlı geç toksisitelerin yönetimi ve hastanın yaşam kalitesinin korunmasıdır. Nükslerin büyük bölümü ilk yıllarda ortaya çıkmaktadır; sistematik derleme verilerine göre rekürrenslerin yaklaşık %68–100'ü ilk 3 yıl içinde gelişmektedir. Bu nedenle özellikle tedavi sonrası ilk yıllarda yakın klinik izlem önem taşır (100)**.**

2.13.1. Takip Sıklığı ve Zaman Çizelgesi

Takip sıklığı hastanın nüks riskine, histolojik alt tipine, evresine ve aldığı tedaviye göre bireyselleştirilmelidir. Risk uyarlamalı kılavuzlarda genel yaklaşım; ilk 2–3 yılda daha sık, daha sonraki yıllarda daha seyrek izlem yapılmasıdır. Pratikte çoğu hasta için ilk 2 yıl boyunca her 3–6 ayda bir, 3–5. yıllar arasında her 6 ayda bir, 5. yıldan sonra ise yıllık kontrol uygun kabul edilmektedir. Yüksek riskli veya ileri evre hastalarda daha yakın izlem düşünülebilir (73, 75, 101)**.**

2.13.2. Klinik Değerlendirme ve Fizik Muayene

Takip vizitlerinin en önemli bileşeni ayrıntılı anamnez ve dikkatli fizik muayenedir. Literatürde nükslerin önemli bir kısmının hasta semptomları ve fizik muayene ile saptandığı, rutin testlerin ek katkısının sınırlı olduğu gösterilmiştir. Her kontrolde vajinal kanama veya akıntı, pelvik-abdominal ağrı, öksürük, kilo kaybı,miksiyon ve dışkılama alışkanlıklarında değişiklik, alt ekstremite ödemi ve yeni gelişen sistemik yakınmalar sorgulanmalıdır. Pelvik muayenede spekulum, bimanuel ve gerektiğinde rektovajinal değerlendirme yapılmalı; özellikle vajinal kaf, vajen duvarları ve parametrial alan dikkatle incelenmelidir (101)**.**

Rutin vajinal sitolojinin asemptomatik hastalarda nüks saptamadaki değeri düşüktür ve sağkalım yararı gösterilmemiştir. Bu nedenle güncel izlem yaklaşımında, klinik şüphe veya makroskopik lezyon yoksa rutin vajinal sitoloji önerilmemektedir (73, 75, 101).

2.13.3. Görüntüleme ve Laboratuvar Protokolleri

Asemptomatik düşük ve orta riskli hastalarda rutin görüntülemenin sağkalım avantajı gösterilemediğinden, güncel yaklaşım semptom veya muayene bulgusu varlığında hedefe yönelik görüntüleme yapılmasıdır. Düşük riskli hastalarda BT, MRG veya PET/BT'nin rutin kullanımı önerilmemektedir. Yüksek riskli histolojiye sahip, ileri evre tanı almış veya klinik olarak rekürrens şüphesi taşıyan hastalarda ise toraks-abdomen-pelvis BT gibi kesitsel görüntülemeler seçilmiş durumlarda düşünülebilir. PET/BT, daha çok şüpheli nüksün doğrulanması ve kurtarma tedavisi öncesi yeniden evreleme amacıyla kullanılmaktadır (73, 75, 101).

CA-125 düzeyi rutin izlemde standart değildir. Ancak başlangıçta yüksek bulunan olgularda veya seröz histoloji ya da ileri evre hastalık gibi seçilmiş durumlarda seri ölçüm yardımcı olabilir. Buna karşılık tüm hastalarda düzenli CA-125 takibinin yararına ilişkin güçlü kanıt yoktur (73, 75).

2.13.4. Tedavi sonrası yaşam kalitesi ve toksisite yönetimi

Takip yalnızca nüks aramaya indirgenmemelidir. Endometrium kanseri sağ kalanlarında metabolik ve kardiyovasküler risk yönetimi, lenfödem taraması, cinsel sağlık, pelvik taban sorunları, gastrointestinal ve genitoüriner geç toksisiteler ile kemik sağlığı da düzenli olarak değerlendirilmelidir. NCCN sağkalım kılavuzu, kanser sonrası bakımın fiziksel, psikososyal ve yaşam tarzı boyutlarıyla ele alınmasını önermektedir (102).

Özellikle pelvik lenf nodu diseksiyonu ve/veya pelvik radyoterapi öyküsü olan hastalarda alt ekstremite lenfödemi açısından klinik değerlendirme yapılmalıdır. Radyoterapi sonrası vajinal stenoz ve cinsel işlev bozukluğu riskini azaltmak amacıyla vajinal dilatör kullanımı sık önerilmekle birlikte, bu konuda kanıtların

sınırlı olduğu ve uygulamanın hasta uyumu açısından bireyselleştirilmesi gerektiği bilinmektedir (102, 103).

Pelvik radyoterapi sonrası kemik sağlığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Meta-analiz verilerine göre jinekolojik kanserlerde EBRT sonrası pelvik yetmezlik kırığı insidansı anlamlı düzeydedir ve olguların önemli bir kısmı tanı anında asemptomatiktir. Bu nedenle menopoz durumu, osteoporoz riski ve ek risk faktörleri bulunan hastalarda kemik sağlığının izlenmesi ve gerekli destek tedavilerinin planlanması uygundur (104).

3. Gereç ve Yöntem

3.1. Araştırmanın Tipi ve Etik Kurul Onayı

Bu araştırma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda yürütülen tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir klinik çalışmadır. Araştırmaya başlanmadan önce Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve 20.02.2026 tarihli, 2026/108 karar numaralı belge ile etik onay alınmıştır. Çalışmanın retrospektif dosya taraması niteliğinde olması nedeniyle hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmamış, verilerin kullanımı için kurum içi gerekli idari izinler tamamlanmıştır.

3.2. Çalışma Popülasyonu ve Hasta Seçimi

Bu çalışmanın hasta popülasyonunu, 2007 ile 2024 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde opere endometrium kanseri tanısıyla adjuvan radyoterapi alan hastalar oluşturmaktadır.

Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde olan,
- Histopatolojik olarak endometrium kanseri tanısı doğrulanan,
- Primer cerrahi sonrası Eksternal Pelvik Radyoterapi (EBRT) ve/veya Vajinal Brakiterapi (VBT) alan,

- Klinikopatolojik özelliklerine, tedavi planlama dosyalarına ve düzenli izlem verilerine eksiksiz ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmadan Dışlama Kriterleri:

- Histopatolojik tanısı belirsiz olan,
- Radyoterapiyi tamamlamamış olan,
- Takiplerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Belirtilen kriterler uygulandığında toplam 363 endometrium kanseri hastası istatistiksel analize dahil edilmiştir.

3.3. Veri Toplama Araçları ve Değerlendirilen Parametreler

Araştırma verileri; hastane bilgi yönetim sistemi, onkolojik hasta dosyaları, ameliyat ve patoloji raporları ile tedavi planlama sistemlerinden taranarak toplanmıştır. Elde edilen veriler standart bir veri tabanına kaydedilmiştir.

Çalışmada değerlendirilen temel parametreler üç ana başlıkta toplanmıştır:

1. Klinikopatolojik Özellikler: Tanı yaşı, tümör çapı (cm), FIGO 2009 evresi, histolojik alt tip, tümör gradı (1-3), myometrial invazyon, servikal stromal invazyon ve lenfovasküler alan invazyonu (LVİ) varlığı.
2. Cerrahi ve Sistemik Tedavi Özellikleri: Uygulanan cerrahinin genişliği (TAH+BSO, Pelvik/Paraaortik LND veya Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi), diseke edilen lenf nodu sayısı, omentum ve batın yıkama sıvısı tutulumu ile adjuvan kemoterapi alma durumu.
3. Radyoterapi Özellikleri: EBRT uygulanma durumu ve uygulanan doz (Gy), VBT uygulanma durumu ve dozu.

3.4. Sonlanım Noktaları

Çalışmanın sağkalım analizleri için birincil ve ikincil sonlanım noktaları şu şekilde tanımlanmıştır:

- Genel Sağkalım (OS): Primer cerrahi tarihinden, herhangi bir nedene bağlı ölüm tarihine veya son izlem tarihine kadar geçen süredir.
- Hastalıksız Sağkalım (DFS): Cerrahi tarihinden itibaren lokal, lokorejyonel veya uzak metastaz şeklinde ilk nüks tarihine kadar geçen süredir.
- Lokorejyonel Kontrol (LRC): Ameliyat tarihinden itibaren vajinal kaf nüksü veya pelvik nüks gelişene kadar geçen süre olarak kabul edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 21.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için ortanca (medyan), minimum ve maksimum değerler ile, kategorik değişkenler ise frekans (sayı) ve yüzde (%) oranları ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare ($\chi 2$) testi kullanılmıştır.

Genel Sağkalım, Hastalıksız Sağkalım ve Lokal Kontrol oranlarının hesaplanmasında Kaplan-Meier sağkalım analizi yöntemi kullanılmış olup, alt gruplar arasındaki sağkalım eğrilerindeki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlılığı Log-Rank testi ile değerlendirilmiştir. Çok değişkenli sağkalım analizleri için Cox Proportional Hazards Regresyon modeli uygulanmıştır. Tüm analizlerde, $P \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. Bulgular

4.1. Demografik ve Klinikopatolojik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen toplam 363 endometrium kanserli hastanın verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastaların tanı anındaki yaş ortancası 60.0 olup, yaş dağılımı 29 ile 87 arasında değişmektedir. Patolojik incelemelerde ortanca tümör çapı 4 cm (Aralık;1-14 cm) olarak saptanmıştır. Hastaların FIGO 2009 evreleme sistemine göre dağılımı incelendiğinde; olguların 125'i (%34.3) Evre IA, 116'sı (%31.9) Evre IB iken, Evre II hasta sayısı 57'dir (%15.7). İleri evre hastalık toplam

hastaların %17.8'ini oluşturmaktadır (Evre IIIC1 %9.3, Evre IIIC2 %5.5, Evre IIIA %2.2 ve Evre IV %0.8).

Tümörlerin histopatolojik tiplerine bakıldığında; klasik endometrial adenokarsinom 304 hasta (%83.5) ile en sık görülen alt tip olmuştur. Seröz karsinom 36 hasta (%9.9), şeffaf hücreli karsinom 8 hasta (%2.5), karsinosarkom 7 hasta (%1.9), undiferansiye karsinom 7 hasta (%1.9) ve leiomiyosarkom 1 hasta (%0.3) ile temsil edilmiştir.

Tümör derecesi (grad) değerlendirmesinde olguların %18.7'sinin (n=68) Grad 1, %44.8'inin (n=163) Grad 2 ve %36.5'inin (n=132) Grad 3 olduğu belirlenmiştir. Lenfovasküler alan invazyonu (LVİ) hastaların 59'unda (%16.3) pozitif olarak rapor edilmiştir (Tablo 8).

4.2. Cerrahi ve Adjuvan Tedavi Özellikleri

Hastaların tümüne primer onkolojik cerrahi uygulanmıştır. Cerrahi yöntemlerin genişliği incelendiğinde; hastaların %48.2'sine (n=175) TAH+BSO+PPLND uygulanırken, %36.9'una (n=134) TAH+BSO+BPLND, %13.5'ine (n=49) TAH+BSO+SLN ve %1.4'üne (n=5) TAH+BSO uygulanmıştır. Tüm grupta diseke edilen ortanca lenf nodu sayısı 18 (0-66) olarak bulunmuştur. Omentum tutulumu ve batın yıkama sıvısı pozitifliği her ikisi için de 4 hastada (%1.1) saptanmıştır.

Postoperatif dönemde hastaların radyoterapi modaliteleri incelendiğinde; olguların %97.8'ine (n=355) adjuvan Vajinal Brakiterapi (VBT) uygulanmış olup, VBT uygulanan hastalarda ortanca doz 24 Gy olarak belirlenmiştir. Eksternal Pelvik Radyoterapi (EBRT) ise hastaların %70.8'ine (n=257) uygulanmıştır. EBRT alan hastaların ortanca dozu 46 Gy (45-50.4 Gy) bulunmuştur. Hastaların 55'ine (%15.2) adjuvan kemoterapi uygulandığı gözlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 8. Radyoterapi uygulanan endometrium kanserli hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri (n=363)

Değişken	n (%) / Median (Min–Maks)
Yaş, median (min–maks)	60.0 (29-87)
Tümör çapı (cm), median (min–maks)	4 (1-14)
FIGO 2009 Evre	
1a	125 (34.3%)
1b	116 (31.9%)
2	57 (15.7%)
3c1	34 (9.3%)
3c2	20 (5.5%)
3a	8 (2.2%)
4	3 (0.8%)
Histolojik tip	
Endometrial adenokarsinom	304 (83.5%)
Seröz	36 (9.9%)
Şeffaf hücreli	8 (2.5%)
Karsinosarkom	7 (1.9%)
Undiferansiye	7 (1.9%)
Leimiyosarkom	1 (0.3%)
Tümör Grad	
1	68 (18.7%)
2	163 (44.8%)
3	132 (36.5%)
Lenfovasküler invazyon (LVI)	
Var	59 (16.3 %)
Yok	181 (49.8 %)
Bilinmiyor	123 (33.9 %)
Servikal Stromal Invazyon	
Var	84 (23,1 %)
Yok	279 (76,9 %)

Myometrial Invazyon	
<%50	157 (43.3%)
≥%50	200 (55.1 %)
Bilinmeyen	6 (1.6 %)
FIGO 2009 Risk Grubu	
Düşük	87 (24 %)
Orta	88 (24.2 %)
Yüksek	188 (51.8 %)

Tablo 9. Hastaların tedavi özellikleri (n = 363)

Değişken	**n (%)**
Ameliyat	
TAH+BSO+BPLND	134 (36,9 %)
TAH+BSO+PPLND	175 (48.2%)
TAH+BSO+SLN	49 (13.5%)
TAH+BSO	5 (1.4%)
Diseksiyon yapılan lenf nodu sayısı(medyan, min-max)	18(0-66)
Omentum tutulumu	
Evet	4 (1.1%)
Hayır	359 (98.9%)
Batın Yıkama Sıvısı(+)	
Evet	4 (1.1%)
Hayır	359 (98.9%)
Radyoterapi	
VBT	
Evet	355 (97.8%)
Hayır	8 (2.2%)
VBT EQD2(Medyan, min-max)	24 (16-40)
EBRT	
Evet	257 (70.8%)
Hayır	106 (29.2%)
EBRT Doz,Gy (Medyan, min-max)	46 (45-50.4)

VBT+EBRT	
Evet	249 (68,6%)
Hayır	114 (31,4%)
Adjuvan Kemoterapi	
Evet	55 (15.2%)
Hayır	308 (84.8%)

4.3. Nüks ve Metastaz Paternleri

Çalışma popülasyonundaki 363 hastanın 74'ünde (%20.4) genel nüks saptanmıştır. Nükslerin anatomik lokalizasyonuna göre dağılımı incelendiğinde; 6 hastada (%1.6) lokal nüks saptanmıştır. Rejyonel nüks hastaların 9'unda (%2.5) izlenirken, uzak nüks (metastaz) çalışma grubunda 61 hastada (%16.8) saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Radyoterapi uygulanan endometrium kanseri hastalarında nüks paternleri (n = 363)

Değişken	**n (%)**
Genel nüks durumu	
Yok	289 (79.6%)
Var	74 (20.4%)
Lokal nüks	
Yok	357 (98.3%)
Var	6 (1.7%)
Rejyonel nüks	
Yok	354 (97.5%)
Var	9 (2.5%)
Uzak nüks (metastaz)	
Yok	302 (83.2%)
Var	61 (16.8%)

4.4. Sağkalım Analizleri

Çalışma popülasyonundaki 363 hastanın ortanca takip süresi 87 ay (Aralık: 5-222 ay) olarak belirlenmiştir. Takip süresi sonunda 117 hasta (%32,2) hayatını kaybetmiştir.

Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan ortalama OS süresi 157,9 ay (%95 GA: 148,7–167,2 ay) olarak bulunmuştur. Ortanca OS'ye çalışma süresi içinde ulaşılamamış olup bu bulgu, hasta grubunun yarısından fazlasının izlem süresi sonunda hayatta olduğuna işaret etmektedir. Tahmini 3 yıllık OS oranı %87,8, 5 yıllık %79,9 ve 10 yıllık OS oranı %66,0 olarak hesaplanmıştır. (Tablo 4)

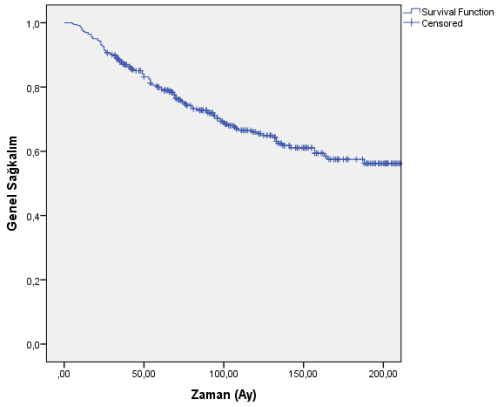
Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan ortalama DFS süresi 155,8 ay (%95 GA: 146,2–165,4 ay) olarak bulunmuş olup ortanca DFS'ye çalışma süresi içinde ulaşılamamıştır. Toplam 74 hastada (%20,4) uzak ve lokal nüks saptanmıştır. Tahmini 3- yıllık DFS %87,4, 5- yıllık %81,3 ve 10- yıllık DFS oranı %77,5 olarak hesaplanmıştır. (Tablo 4).

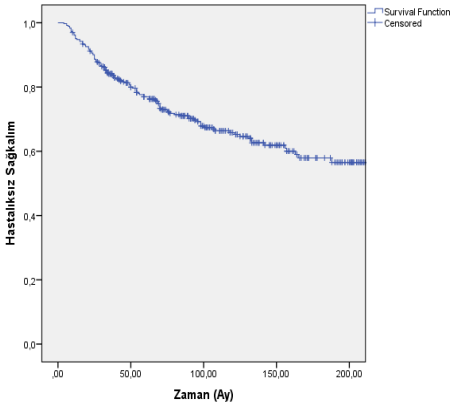
Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan ortalama LRC süresi 212,7 ay (%95 GA: 208–217 ay) olarak bulunmuş olup ortanca LRC'ye çalışma süresi içinde ulaşılamamıştır. Tahmini 3- yıllık %97,7, 5 yıllık %95,8 ve 10 yıllık LC oranı %95,4 olarak hesaplanmıştır (Tablo 11).

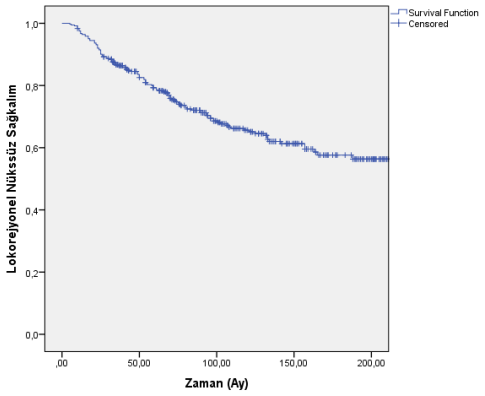
Tablo 11. Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokorejyonel kontrol oranlarının karşılaştırması (n=363)

Sonlanım	**Ortalama (ay)**	**%95 GA**	**3 yıllık**	**5 yıllık**	**10 yıllık**	**Ortanca**
OS	157,9	148,7–167,2	%87,8	%79,9	%66,0	Ulaşılamadı
DFS	155,8	146,2–165,4	%87,4	%81,3	%77,5	Ulaşılamadı
LRC	212,7	208–217	%97,7	%95,8	%95,4	Ulaşılamadı

Üç sonlanım noktasına ait Kaplan-Meier analizinde ortanca değerlere çalışma süresi içinde ulaşılamamıştır. Lokorejyonel kontrol oranları OS ve DFS ile karşılaştırıldığında belirgin biçimde daha yüksek seyretmiş olup bu bulgu, adjuvan radyoterapinin lokal tümör kontrolündeki etkinliğini ortaya koymaktadır.







Şekil 8.Tüm hasta grubunda Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokorejyonel nükssüz sağkalım eğrileri (n=363) grafik olarak gösterilmiştir

4.5. Prognostik Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Analizi

Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox orantılı hazard regresyon analizlerinin sonuçları Tablo 12'de özetlenmiştir. Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık saptanan değişkenler.($p<0,05$) çok değişkenli modele dahil edilmiştir.

Tablo 12. Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokorejyonel kontrolü etkileyen prognostik faktörlerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

Değişken	Genel Sağkalım (OS)						Hastalıksız Sağkalım (DFS)						Lokorejyonel Kontrol (LRC)					
	Tek değişkenli			Çok değişkenli			Tek değişkenli			Çok değişkenli			Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	P	HR	%95 GA	P	HR	%95 GA	p
Yaş																		
<60 vs ≥60	2,37	1,61-3,51	**0,00**	2,37	1,60-3,52	0,00	1,76	1,09-2,82	0,02	1,87	1,15-3,03	0,01	1,59	0,56-4,55	0,38	-	-	
Tümör çapı(cm)																		
<4 vs ≥ 4	1,07	0,74-1,56	0,7	-	-	-	1,10	0,69-1,77	0,67	-	-	-	0,77	0,28-2,13	0,62	-	-	
FIGO 2009 Evre																		
Evre I -II vs III,IV	2,26	1,52-3,37	**0,00**	1,81	1,15-2,84	0,10	3,44	2,15-5,51	0,00	2,59	1,52-4,41	0,00	1,87	0,59-5,88	0,28	-	-	
Histoloji																		
Endometrioid vs Non-endometrioid	2,53	1,68-3,83	**0,00**	0,62	0,37-1,04	0,72	2,81	1,70-4,63	0,00	1,24	0,66-2,30	0,49	2,37	0,75-7,48	0,13	-	-	
Tümör gradı																		
Grad 1–2 vs 3	2,2	1,53-3,17	**0,00**	1,30	0,75-2,24	0,33	2,84	1,79-4,51	0,00	1,67	0,84-3,32	0,13	1,32	0,47-3,71	0,59	-	-	
Risk grubu																		
Düşük-Orta vs Yüksek	2,30	1,54-3,44	**0,00**	1,20	0,66-2,18	0,54	3,70	2,12-6,44	0,00	1,71	0,78-3,77	0,17	1,22	0,44-3,38	0,69	-	-	
Lenfovasküler invazyon (LVİ)																		
Yok vs Var	1,74	1,12-2,69	**0,013**	1,09	0,67-1,76	0,71	1,58	0,91-2,75	0,10	-	-	-	0,03	0,00-1,96?	0,30	-	-	
Servikal stromal tutulum																		
Yok vs Var	1,16	0,78-1,74	0,451	-	-	-	1,70	1,05-2,75	0,02	1,08	0,64-1,83	0,76	0,21	0,02-1,64	0,13	-	-	
Myometrial invazyon																		
<%50 vs ≥%50	1,60	1,09-2,36	**0,017**	1,47	0,97-2,21	0,06	1,28	0,80-2,06	0,29	-	-	-	0,51	0,18-1,43	0,20	-	-	
Adjuvan Kemo																		
Yok vs Var	1,38	0,87-2,20	0,16	-	-	-	2,17	1,29-3,67	0,00	-	-	-	0,42	0,05-3,26	0,41	-	-	
EBRT																		
Yok vs Var	2,37	1,33-4,24	0,03	1,41	0,70-2,82	0,33	2,66	1,32-5,35	0,00	-	-	-	0,50	0,17-1,42	0,19	-	-	

HR: Hazard Ratio; GA: Güven Aralığı; Ref.: Referans kategori; OS: Genel Sağkalım; DFS: Hastalıksız Sağkalım; LRC: Lokorejyonel Kontrol. Tek değişkenli analizde p<0,05 bulunan değişkenler çok değişkenli Cox regresyon modeline alınmıştır.

4.5.1. Yaş

Yaş, çalışmamızda hem genel sağkalım (OS) hem de hastalıksız sağkalım (DFS) için en güçlü bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır. Altmış yaş ve üzerindeki hastalar ile 60 yaş altı hastalar karşılaştırıldığında; yaşlı hastaların OS riski tek değişkenli analizde 2,37 kat (HR: 2,37; %95 GA: 1,61–3,51; p<0,001), çok değişkenli analizde ise yine 2,37 kat (HR: 2,37; %95 GA: 1,60–3,52; p<0,001) daha yüksek bulunmuştur. Hastalıksız sağkalım açısından da benzer bir ilişki gözlenmiş; tek değişkenli analizde HR: 1,76 (%95 GA: 1,09–2,82; p=0,02) olan risk, çok değişkenli modelde HR: 1,87 (%95 GA: 1,15–3,03; p=0,01) olarak belirlenmiştir. Lokorejyonel kontrol (LRC) açısından ise yaş, tek değişkenli analizde sınırda anlamlılık göstermiş (HR: 1,59; p=0,38) ve çok değişkenli modele alınmamıştır.

4.5.2. Tümör Çapı

Tümör çapının (<4 cm vs ≥4 cm) sağkalım sonlanımları üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde; OS (HR: 1,07; p=0,7), DFS (HR: 1,10; p=0,67) ve LRC (HR: 0,77; p=0,62) için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bu nedenle tümör çapı çok değişkenli modele alınmamıştır.

4.5.3. FIGO 2009 Evresi

Hastalık evresi, özellikle DFS üzerinde güçlü ve bağımsız bir prognostik belirleyici olarak öne çıkmaktadır. Evre III–IV hastalarda Evre I–II ile karşılaştırıldığında; tek değişkenli analizde OS için HR: 2,26 (%95 GA: 1,52–3,37; p<0,001) olarak saptanmış, çok değişkenli analizde ise bu ilişki HR: 1,81 (%95 GA: 1,15–2,84; p=0,10) düzeyinde kalmıştır. DFS açısından ise ileri evre hastalarda tek değişkenli HR: 3,44 (%95 GA: 2,15–5,51; p<0,001) ile en yüksek etki büyüklüğü elde edilmiş; çok değişkenli modelde de bağımsız anlamlılık korunmuştur (HR: 2,59; %95 GA: 1,52–4,41; p<0,001). LRC için tek değişkenli analizde HR: 1,87 (p=0,28) saptanmış ve çok değişkenli modele dahil edilmemiştir.

4.5.4. Histoloji

Non-endometrioid histoloji (seröz, şeffaf hücreli, karsinosarkom, undiferansiye), endometrioid tipe kıyasla tek değişkenli analizde hem OS (HR: 2,53; %95 GA: 1,68–3,83; p<0,001) hem de DFS (HR: 2,81; %95 GA: 1,70–4,63; p<0,001) açısından belirgin biçimde kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Ancak bu değişkenlerin birbiriyle yüksek korelasyonu nedeniyle —özellikle tümör gradı ve risk grubu ile olan örtüşme göz önünde bulundurulduğunda— çok değişkenli modelde histoloji bağımsız anlamlılığını koruyamamıştır (OS için p=0,72; DFS için p=0,49). LRC analizinde ise tek değişkenli HR: 2,37 (p=0,13) olarak saptanmış olup model dışında kalmıştır.

4.5.5. Tümör Gradı

Yüksek tümör gradı (Grad 3), Grad 1–2 ile karşılaştırıldığında tek değişkenli analizde OS (HR: 2,2; %95 GA: 1,53–3,17; p<0,001) ve DFS (HR: 2,84; %95 GA: 1,79–4,51; p<0,001) açısından anlamlı prognostik etkiye sahiptir. Çok değişkenli modelde ise OS için HR: 1,30 (p=0,33) ve DFS için HR: 1,67 (p=0,13) olarak saptanmış, bağımsız anlamlılık eşiğine ulaşılamamıştır. Bu sonuç, tümör gradının FIGO evresi ve histoloji ile paylaştığı prognostik bilgiyi yansıtmakta olup değişkenler arasındaki kolineariteyle açıklanabilir.

4.5.6. Risk Grubu

ESGO/ESTRO/ESP kılavuzlarına göre belirlenen risk grubu sınıflaması, tek değişkenli analizde OS (HR: 2,30; %95 GA: 1,54–3,44; p<0,001) ve DFS (HR: 3,70; %95 GA: 2,12–6,44; p<0,001) için güçlü bir prognostik etki sergilemiştir. Bununla birlikte, risk grubunu oluşturan bileşen değişkenlerin (evre, grad, histoloji, miyometriyal invazyon) modele birlikte alınması durumunda çok değişkenli analizde OS için HR: 1,20 (p=0,54) ve DFS için HR: 1,71 (p=0,17) ile bağımsız anlamlılık kaybedilmiştir.

4.5.7. Lenfovasküler İnvazyon (LVİ)

LVİ pozitifliği, tek değişkenli analizde OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artmış riskle ilişkili bulunmuştur (HR: 1,74; %95 GA: 1,12–2,69; p=0,013). DFS açısından ise tek değişkenli HR: 1,58 (p=0,10) ile sınırda anlamlılık düzeyinde kalmıştır. Çok değişkenli modelde LVİ'nin OS üzerindeki etkisi

bağımsızlığını koruyamamıştır (HR: 1,09; p=0,71). LRC analizinde tek değişkenli HR: 0,03 (p=0,30) saptanmış ve model dışı bırakılmıştır. LVİ verisinin hastaların %33,9'unda (n=123) bilinmiyor olması, bu değişkenin istatistiksel gücünü sınırlandıran önemli bir kısıtlılık olarak not edilmelidir.

4.5.8. Servikal Stromal Tutulum

Servikal stromal tutulum varlığı, OS üzerinde tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir (HR: 1,16; p=0,451). DFS açısından ise tek değişkenli analizde anlamlı bir risk artışı saptanmıştır (HR: 1,70; %95 GA: 1,05–2,75; p=0,02); ancak çok değişkenli modelde bu etki bağımsız anlamlılığını koruyamamıştır (HR: 1,08; p=0,76). LRC için tek değişkenli HR: 0,21 (p=0,13) olarak bulunmuş ve model dışında kalmıştır.

4.5.9. Miyometriyal İnvazyon

Derin miyometriyal invazyon (≥%50), tek değişkenli analizde OS üzerinde anlamlı bir artmış riskle ilişkilendirilmiştir (HR: 1,60; %95 GA: 1,09–2,36; p=0,017). Çok değişkenli modelde ise bu ilişki istatistiksel anlamlılık eşiğini aşamamıştır (HR: 1,47; %95 GA: 0,97–2,21; p=0,06). DFS açısından tek değişkenli analizde anlamlı bir fark saptanmamıştır (HR: 1,28; p=0,29). LRC için tek değişkenli HR: 0,51 (p=0,20) olup modele dahil edilmemiştir.

4.5.10. Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapi alan hastalar ile almayan hastalar karşılaştırıldığında; OS açısından tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (HR: 1,38; p=0,16). DFS üzerinde ise adjuvan kemoterapi uygulaması tek değişkenli analizde anlamlı düzeyde kötü prognozla ilişkili görünmektedir (HR: 2,17; %95 GA: 1,29–3,67; p<0,001). Bu bulgu, kemoterapinin yüksek riskli ve ileri evre hastalara yoğunlaşmış olmasından kaynaklanan bir endikasyon sapması (indication bias) ile açıklanabilir; zira çok değişkenli analizde kemoterapi bağımsız anlamlılığını yitirmiştir (DFS için HR: 0,49; p=0,42).

4.5.11. Eksternal Pelvik Radyoterapi (EBRT)

EBRT uygulanmayan hastalarda EBRT alan hastalara kıyasla, tek değişkenli analizde hem OS (HR: 2,37; %95 GA: 1,33–4,24; p=0,03) hem de DFS (HR: 2,66; %95 GA: 1,32–5,35; p<0,001) açısından belirgin biçimde artmış risk gözlenmiştir.

Çok değişkenli analizde ise EBRT'nin bağımsız prognostik etkisi istatistiksel anlamlılık eşiğine ulaşamamıştır (OS için HR: 1,41; p=0,33). Bu durum, EBRT'nin yüksek riskli hasta profiline uygulanmasından kaynaklanan seçim yanlılığını yansıtabilir; öte yandan lokorejyonel kontrol analizinde EBRT'nin herhangi bir bağımsız etkisinin saptanamamış olması (p=0,19), adjuvan radyoterapinin tüm hastaları kapsayan standart uygulaması nedeniyle gruplararası homojenlikle açıklanabilir.

4.5.12. Çok Değişkenli Analizin Genel Değerlendirmesi

Cox çok değişkenli analizi sonuçları bir bütün olarak değerlendirildiğinde; yaşın (≥60 vs <60) hem OS (HR: 2,37; p<0,001) hem de DFS (HR: 1,87; p=0,01) için serinin en güçlü ve tutarlı bağımsız prognostik faktörü olduğu görülmektedir. FIGO 2009 evresinin ileri evre (Evre III–IV) hastalarda DFS üzerindeki bağımsız etkisi (HR: 2,59; p<0,001) da anlamlılığını korumaktadır. Diğer klinikopatolojik değişkenlerin —histoloji, tümör gradı, risk grubu, LVİ, servikal stromal tutulum, miyometriyal invazyon ve adjuvan tedavi parametreleri— çok değişkenli modelde bağımsız prognostik anlamlılık sağlayamaması; bu faktörler arasındaki yüksek korelasyon, örtüşen prognostik bilgi ve örneklem büyüklüğüyle açıklanabilir. Lokorejyonel kontrol açısından ise hiçbir değişken çok değişkenli modelde bağımsız belirleyici olarak ortaya çıkmamıştır; bu bulgu, adjuvan radyoterapi uygulanan serimizde lokal kontrolün genel olarak yüksek ve homojen seyrettiğini göstermekte ve radyoterapinin bu sonlanım üzerindeki düzleştirici etkisini yansıtmaktadır.

5. Sonuç ve Tartışma

Bu çalışmada, 2007–2024 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde opere endometrium kanseri tanısıyla adjuvan radyoterapi alan 363 hastaya ait klinikopatolojik ve tedavi verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmanın temel bulguları; yüksek lokorejyonel kontrol oranları, kabul edilebilir genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sonuçları ile birlikte yaş, evre, histoloji ve tümör gradının bağımsız prognostik faktörler olarak öne çıkmasıdır. Bu bulgular, güncel kılavuz önerileri ve uluslararası serilerle büyük ölçüde uyum göstermektedir (4, 49, 72, 75).

5.1. Demografik ve Klinikopatolojik Özellikler

Çalışma grubunda tanı anındaki ortanca yaş 60,0 olarak saptanmıştır. Bu bulgu, endometrium kanserinin tanımlanmış epidemiyolojik profiliyle uyumlu olup büyük serilerde bildirilen 60–65 yaş ortanca tanı yaşını doğrulamaktadır (20) . ESGO/ESTRO/ESP kılavuzları başta olmak üzere uluslararası rehberler, endometrium kanserinin en sık postmenopozal kadınlarda geliştiğini vurgulamakta ve yaşı bağımsız bir prognostik belirleyici olarak kabul etmektedir (4). Çalışmamızda en sık histolojik alt tip endometrioid adenokarsinom (%83,7) olarak belirlenmiştir; bu oran, Siegel ve ark. tarafından sunulan popülasyon bazlı verilerle ve SEER veri tabanı analizleriyle örtüşmektedir (20) . Yüksek riskli non-endometrioid histolojilerin (seröz, şeffaf hücreli, karsinosarkom ve undiferansiye karsinom) toplam %16'yı aşması, bu alt grubun kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren literatür bulguları ile uyumludur (105) . Tümör grad dağılımında Grad 3 oranının %36,4 düzeyinde kalması ve hastaların %51,8'inin yüksek risk grubunda yer alması, kohortun orta-yüksek riskli bir profil sergilediğini ortaya koymaktadır; bu durum, adjuvan tedavi kararı alınmasında risk tabakalandırmasının gerekliliğini pekiştirmektedir (4, 75) .

5.2. Radyoterapi Modalitesi ve Sağkalım Sonuçları

Çalışmamızda adjuvan VBT oranı %97,8 ile oldukça yüksek seyretmiş olup bu durum, lokal nüks riskini en aza indirmeye yönelik klinik yaklaşımımızı yansıtmaktadır. PORTEC-2 çalışması, yüksek-orta riskli endometrium kanserinde VBT'nin EBRT ile kıyaslanabilir vajinal nüks kontrol oranları sağladığını ve belirgin daha az yan etkiyle uygulanabildiğini ortaya koymuştur (72). Çalışmamızda elde edilen 3, 5 ve 10 yıllık lokorejyonel kontrol oranları (sırasıyla %97,7, %95,8 ve %95,4), yüksek riskli olgu oranı göz önünde bulundurulduğunda uluslararası serilerle uyumlu ve klinik açıdan tatmin edici düzeydedir (72,106). Bu bulgular, adjuvan radyoterapinin lokal tümör kontrolündeki rolünü güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Tahmini 5 yıllık OS oranı %79,9 ve 10 yıllık OS oranı %66,0 olarak hesaplanmıştır. PORTEC-1 çalışmasının uzun dönem sonuçlarında benzer risk grubundaki hastalar için raporlanan OS oranlarıyla uyumlu olan bu bulgular, kliniğimizin sonuçlarının uluslararası standartlarla örtüştüğünü göstermektedir (106). Hastalıksız sağkalım analizinde 5 yıllık DFS oranı %81,3 olup lokorejyonel kontrol

oranlarına kıyasla görece daha düşük kaldığı dikkat çekmektedir. Bu farkın temel nedeni, nüks olgularının büyük çoğunluğunun uzak metastaz olmasıdır (%16,8); lokal nüks oranı ise yalnızca %1,7 ile oldukça düşük düzeyde kalmıştır. Bu durum, adjuvan radyoterapinin lokal kontrolü başarıyla sağladığını, ancak sistemik nüksün önlenmesinde ek tedavi stratejilerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır (49, 95) .

5.3. Prognostik Faktörler

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde genel sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak yaş (≥60 vs <60; HR: 2,37) ve FIGO evresi (Evre III-IV vs I-II; HR: 1,81) saptanmıştır. Hastalıksız sağkalım açısından ise yaş (HR: 1,87) ve FIGO evresinin (HR: 2,59) bağımsız prognostik etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yaşın bağımsız bir prognostik belirleyici olarak saptanması, Creutzberg ve ark.'nın PORTEC-1 çalışmasında ve diğer büyük serilerde raporlanan bulgularla örtüşmektedir (106, 107) . FIGO evresinin güçlü bir prognostik belirleyici olması ise uluslararası literatürde geniş çapta kabul görmüş bir bulgudur (4, 5). Histoloji ve tümör gradı, tek değişkenli analizde her iki sonlanım noktası için anlamlı olmakla birlikte çok değişkenli modelde istatistiksel anlamlılık eşiğine ulaşamamıştır; bu durum söz konusu değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonundan ve örneklem boyutundan kaynaklanıyor olabilir (105). Lokorejyonel kontrol açısından ise hiçbir değişken çok değişkenli analizde bağımsız belirleyici olarak ortaya çıkmamıştır; bu da adjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda lokal kontrolün genel olarak yüksek ve homojen seyrettiğine işaret etmektedir.

LVİ'nin tek değişkenli analizde OS üzerine anlamlı etkisi (HR: 1,74; p=0,013) dikkate değerdir. Her ne kadar çok değişkenli modelde bu etki bağımsızlığını yitirmiş olsa da, Bosse ve ark. ile ESGO kılavuz güncellemelerinin de vurguladığı üzere LVİ'nin yüksek riskli hasta seçimindeki rehberlik rolü göz ardı edilmemelidir (4 ,108). Benzer şekilde, derin myometrial invazyonun (≥%50) tek değişkenli analizde OS üzerinde anlamlı etkisi (HR: 1,60; p=0,017), bu parametrenin klinik karar alma süreçlerinde yol gösterici bir faktör olmayı sürdürdüğünü ortaya koymaktadır (75 , 107).

5.4. Adjuvan Kemoterapi ve EBRT'nin Rolü

Adjuvan kemoterapi alan hasta oranı %15,2 olup bu grupta tek değişkenli analizde DFS üzerinde anlamlı bir etki saptanmıştır (HR: 2,17; p=0,003). Bu bulgu, kemoterapinin ağırlıklı olarak ileri evre veya yüksek riskli hastalara uygulandığını, dolayısıyla söz konusu grupta hastalıksız sağkalımı anlamlı ölçüde etkilediğini düşündürmektedir. Randomize PORTEC-3 çalışması, kemoradyoterapinin yüksek riskli hastalarda EBRT'ye göre DFS avantajı sağladığını göstermiştir (49). GOG-258 çalışması ise kemoradyoterapi ile kemoterapi monoterapisini kıyaslamış ve lokal-rejyonel kontrol açısından kombine yaklaşım lehine anlamlı bir fark saptamış olsa da, genel sağkalım üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır (95). EBRT'nin tek değişkenli analizde hem OS (HR: 2,37; p=0,03) hem de DFS (HR: 2,66; p<0,001) üzerinde anlamlı etkisi, eksternal radyoterapinin özellikle ileri evrede belirleyici rolünü pekiştirmektedir.Sonuç olarak, ileri evre hastalarda EBRT ile VBT'nin kombinasyonu mevcut kılavuzlarca da önerilmektedir (4,75).

5.5. Çalışmanın Sınırlılıkları ve Genel Değerlendirme

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Retrospektif tasarım, tek merkez deneyimi ve LVİ verilerinin bir kısmının eksik olması başlıca kısıtlamalardır. Diğer yandan, 363 hastalık kohortun 87 aylık ortanca takip süresi, çalışmayı bu alandaki Türkiye verileri içinde kapsamlı serilerden biri kılmaktadır. Ayrıca, güncel ESGO/ESTRO/ESP ve NCCN kılavuzlarında öne çıkan moleküler/genomik tabakalandırmanın (MMRd, POLE mutasyonu, p53 aberrasyonu) bu çalışmada değerlendirilmemiş olması, gelecekteki prospektif çalışmalarda ele alınması gereken önemli bir alan olarak öne çıkmaktadır (4, 109).

6. SONUÇ

Sonuç olarak, opere endometrium kanserli hastalarda adjuvan radyoterapi, özellikle VBT temelinde, yüksek lokorejyonel kontrol oranları sağlamaktadır. Yaş ve FIGO evresi bağımsız prognostik belirleyiciler olarak öne çıkmakta; uzak metastaz ise birincil başarısızlık paterni olmaktadır. Bu bulgular, risk stratifikasyonuna dayalı bireysel tedavi planlamasının önemini ve yüksek riskli hastalarda sistemik tedavilerin adjuvan radyoterapiyle kombinasyonunun gerekliliğini vurgulamaktadır. Gelecekte moleküler sınıflandırılma ve daha geniş kohortları içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. Kaynaklar

1.National Cancer Institute. *Cancer Stat Facts: Uterine Cancer*. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.

2.Turkish National Cancer Registry, 2022. Ministry of Health, Turkey.

3.Altınbaş K, et al. "Gynecologic Cancers in Turkey: Epidemiology and Trends." *Journal of Gynecologic Oncology*, vol. 33, 2022, e51.

4.Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. "ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the Management of Patients with Endometrial Carcinoma." *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. 31, no. 1, 2021, pp. 12–39.

5.Berek JS, et al. "FIGO Staging of Endometrial Cancer: 2023." *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2023.

6.Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, et al. "ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the Management of Patients with Endometrial Carcinoma: Update 2025." *The Lancet Oncology*, vol. 26, no. 8, 2025, pp. e423–e435.

7. Hassa H. Uterusun embriyolojik gelişimi ve konjenital anomalileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*. 2007;3(40):1-7.

8. Sadler TW. *Langman Medikal Embriyoloji*. 14. Baskı. Ankara: Palme Yayınevi; 2020.

9 . Moncada-Madrazo M, Rodríguez Valero C. Embryology, Uterus. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. **6.** Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol*. 2025;26(8):e423-e435

10**.** Standring S, editor. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 42nd ed. London: Elsevier; 2021.

11**.** Berek JS, Hacker NF. *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.

12. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, editors. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.

13. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

14. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Mariani A. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(2):301-311.
15. Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC, Keeney GL, Bakkum-Gamez JN, Podratz KC, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;132(1):38-43.
16. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(2):288-297.
17. Pawlina W. *Ross Histoloji: Konu Anlatımı ve Atlas*. 8. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2020.

18. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2024.

19. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Female Genital Tumours*. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.

20. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12-49.

21. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, Vingeliene S, Abar L, Vieira AR, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1635-1648.

22. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022;399(10333):1412-1428

23. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1394-1397.

24. Harajka A, Hercsik T, das Virgens IPA, et al. Association of oral contraceptives and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2025;104(4):591-603. doi:10.1111/aogs.15043.

25. Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, Bøvelstad HM, Lund E, Braaten T. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer: results from the NOWAC Study. *Gynecol Oncol*. 2018;149(1):127-132. doi:10.1016/j.ygyno.2018.02.006.

26. Dimou N, et al. Cigarette smoking and endometrial cancer risk: observational and Mendelian randomization analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(11):2044-2051.

27. Lafranconi A, Micek A, Galvano F, Rossetti S, Del Pup L, Berretta M, et al. Coffee decreases the risk of endometrial cancer: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients*. 2017;9(11):1223. doi:10.3390/nu9111223.

28**.** Brinton LA, Cai H, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 2012;176(4):269-278. doi:10.1093/aje/kws129.

29. Katagiri R, et al. Reproductive factors and endometrial cancer risk among women. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9):e2334904.

30. Yuan L, Ni J, Lu W, Yan Q, Wan X, Li Z. Association between domain-specific sedentary behaviour and endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023;13(6):e069042.

31. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-17.

32. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

33. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):103-104.

34. Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104(3):177-178.

35. Voss MA, Ganesan R, Ludeman L, McCarthy K, Gornall R, Schaller G, et al. Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer? A clinical and pathological evaluation. *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):15-20.

36. Hui P, Kelly M, O'Malley DM, Tavassoli FA, Schwartz PE. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. *Mod Pathol*. 2005;18:75-82.

37. Fadare O, Zheng W, Crispens MA, Jones HW 3rd, Khabele D, Gwin K, et al. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. *Am J Cancer Res*. 2013;3(1):70-95.

38**.** Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.

39. 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):299-310.

40. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, Nakonechny Q, Leo J, Cheng A, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2016;143(1):46-53.

41. Church DN, Stelloo E, Nout RA, Valtcheva N, Depreeuw J, ter Haar N, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(1):dju402.

42. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A, et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol*. 2020;158(1):3-11.

43. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, Leung S, Huntsman DG, Gilks CB, et al. Detection of DNA mismatch repair deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2015;137(2):306-310.

44. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-2520.

45. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2145-2158.

46. Travaglino A, Raffone A, Mascolo M, Guida M, Insabato L, Zullo F, et al. Prognostic significance of CTNNB1 mutation in early stage endometrioid endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(2):423-431.

47. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress HER2/neu: updated overall survival analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(15):3928-3935.

48. Singh N, Piskorz AM, Bosse T, Jimenez-Linan M, Rous B, Brenton JD, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol*. 2020;250(3):336-345.

49**.** de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):295-30

50. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Fader AN, McAlpine JN. Endometrial cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):88.

51. Willman G, Podder V, Westin SN. Homologous recombination deficiency in endometrial cancer: shedding light on recent clinical findings. Int J Gynecol Cancer. 2026;36(2):102859.

52. Wang Y, Liu N, Guo X, Han R, Bai J, Zhong J, et al. The immune microenvironment in endometrial carcinoma: mechanisms and therapeutic targeting. Front Immunol. 2025;16:1586315.

53. Liang B, Tan J, et al. Epidemiology, molecular typing, microbiome-immune interactions and treatment strategies of endometrial cancer: a review. Front Immunol. 2025.

54. Perez, Brady, Halperin and Wazer's Principles and Practice of Radiation Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2024.

55. Gunderson LL, Tepper JE. Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.

56**.** Frias-Gomez J, Benavente Y, Ponce J, et al. Sensitivity of cervico-vaginal cytology in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathol*. 2020;128:792-802.

57. Williams PM, Bradley L. Endometrial biopsy: tips and pitfalls. *Am Fam Physician*. 2020;101(9):551-556

58**.** Underkofler KA, Ring KL. Updates in gynecologic care for individuals with Lynch syndrome. *Front Oncol*. 2023;13:1127683.

59. Dragoo DD, Taher A, Wong VK, Elsaiey A, Consul N, Mahmoud HS, et al. PTEN hamartoma tumor syndrome/Cowden syndrome: genomics, oncogenesis, and imaging review for associated lesions and malignancy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3120.

60. American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. Committee Opinion No. 734. *Obstet Gynecol*. 2018;131(5):e124-e129.

61. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of endometrial intraepithelial neoplasia or atypical endometrial hyperplasia. Clinical Consensus No. 5. *Obstet Gynecol*. 2023;142(3):735-744.

62. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. 2000;89(8):1765-1772.

63. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1328-1334.

64. Behrouzi R, Barr CE, Crosbie EJ. HE4 as a biomarker for endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4764.

65. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1210-1222.

66. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 128: Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):197-206.

67. Reinhold C, Ueno Y, Akin EA, et al. ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment Evaluation and Follow-Up of Endometrial Cancer. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(11S):S472-S486.

68. Maheshwari E, Whang S, Sahdev A, et al. Update on MRI in evaluation and treatment of endometrial cancer. *Radiographics*. 2022;42(7):2112-2136.

69. Narayanan P, Padole A, Qureshi M, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in common gynaecological malignancies. *Br J Radiol*. 2017;90(1079):20170283.

70. Alcázar JL, Gastón B, Navarro B, Salas R, Aranda J, Guerriero S. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of

myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2017;28:e86.

71. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, vd. 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(3):744-751.

72. Nout RA, Smit VT, Putter H, vd. 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(9717):816-823.

73. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, vd. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(9):860-877

74. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, vd. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5331-5336.

75. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. Version 2.2024.

76. Garg G, Gao F, Wright JD, vd. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):77-82.

77. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, vd. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373(9658):125-136.

78. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, vd. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1707-1716.

79. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, vd. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):384-392.

80. Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, vd. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(1):hoac057.

81. Moolenaar LR, vd. Clinical outcomes of pelvic exenteration for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2023.

82. van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2004;14(1):52-64.

83. Small W Jr, Bosch WR, Harkenrider MM, vd. NRG Oncology/RTOG Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity-Modulated Pelvic Radiation Therapy in Postoperative Treatment of Endometrial and Cervical Cancer: An Update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(2):413-424.

84. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *ICRU Report 83*. *J ICRU*. 2010;10(1).

85. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, vd. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S10-S19.

86. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix. *ICRU Report 89*. *J ICRU*. 2013;13(1-2):NP.

87. Small W Jr, Beriwal S, Demanes DJ, vd. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):58-67.

88. Kamrava M, Leung E, Bachand F, et al. GEC-ESTRO (ACROP)-ABS-CBG Consensus Brachytherapy Target Definition Guidelines for Recurrent Endometrial and Cervical Tumors in the Vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023;115(3):654-663.

89. National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.* U.S. Department of Health and Human Services; 2017.

90. 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.* 1995;31(5):1341-1346.

91. Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(9):702-713.

92. Damast S, Jeffery DD, Son CH, Hasan Y, Carter J, Lindau ST, Jhingran A. Literature review of vaginal stenosis and dilator use in radiation oncology. *Pract Radiat Oncol.* 2019;9(6):479-491.

93. Sapienza LG, Salcedo MP, Ning MS, et al. Pelvic insufficiency fractures after external beam radiotherapy for gynecologic cancers: a meta-analysis and meta-regression of 3929 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(3):475-484.

94. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, vd. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3841-3850.

95. Matei D, Filiaci V, Randall ME, vd. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer (GOG-258). *N Engl J Med.* 2019;380(24):2317-2326.

96. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, vd. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer (NRG-GY018). *N Engl J Med.* 2023;388(23):2159-2170.

97. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, vd. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer (KEYNOTE-775). *N Engl J Med.* 2022;386(5):437-448.

98. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, vd. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):752-761.

99 . Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, vd. Safety, Efficacy, and Biomarker Analyses of Dostarlimab in Patients with Endometrial Cancer: Interim Results of the Phase I GARNET Study. *Clin Cancer Res.* 2023;29(22):4564-4574

100. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006;101(3):520-529.

101. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):3-10.

102. Sanft T, Day A, Ansbaugh S, et al. NCCN Guidelines Insights: Survivorship, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(8):792-803.

103. Damast S, Jeffery DD, Son CH, Hasan Y, Carter J, Lindau ST, Jhingran A. Literature review of vaginal stenosis and dilator use in radiation oncology. *Pract Radiat Oncol*. 2019;9(6):479-491.

104. Sapienza LG, Salcedo MP, Ning MS, et al. Pelvic insufficiency fractures after external beam radiotherapy for gynecologic cancers: a meta-analysis and meta-regression of 3929 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106(3):475-484

105. Fader AN, Santin AD, Gehrig PA. Early stage uterine serous carcinoma: management updates and genomic advances. Gynecol Oncol. 2018;150(3):538–545.

106. 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). Lancet. 2000;355(9213):1404–1411.
107. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. Gynecol Oncol. 2003;89(2):201–209.
108. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer—a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. Eur J Cancer. 2015;51(13):1742–1750.
109. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. Mod Pathol. 2015;28(6):836–844.