

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ENDOMETRİUM KANSERİ TANISI İLE ADJUVAN
RADYOTERAPİ UYGULANAN HASTALARDA
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Öztun TEMELLİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Şimay GÜROCAK**

MALATYA – 2013

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLOLAR DİZİNİ.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 EMBRİYOLOJİ	3
2.2 ANATOMİ	3
2.3 HİSTOLOJİ	7
2.4 PREMALİGN LEZYONLAR	8
2.5 ENDOMETRİUM KANSERİNDE	12
2.5.1 EPİDEMİYOLOJİ.....	12
2.5.2 ETİOLOJİ.....	12
2.5.3 PATOLOJİ.....	14
2.5.4 YAYILIM YOLLARI.....	17
2.5.5 BİYOLOJİK ÖZELLİKLER.....	18
2.5.6 PROGNOTİK FAKTÖRLER.....	20
2.6. KLİNİK BAŞVURU.....	24
2.7 TANI.....	24
2.8. TARAMA.....	24
2.9 EVRELEME.....	25
2.10 UTERUS KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	27
2.11 TEDAVİ	34
2.11.1. ERKEN EVRE ENDOMETRİUM KANSERİNDE TEDAVİ.....	42
2.11.2. LOKAL İLERİ ENDOMETRİUM KANSERİNDE TEDAVİ.....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	85
6.SONUÇ.....	95
7. ÖZET	96
8. SUMMARY	98
9. KAYNAKLAR	100

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: ISGP sınıflaması.....	8
Tablo 2 : Endometrial hiperplazi progresyonu.....	10
Tablo 3 : Tip 1 ve Tip 2 endometrium kanserlerinin belirgin özellikleri.....	19
Tablo 4 : Genetik anormalliklerin prognostik değerleri.....	20
Tablo 5 : Yaş ve prognoz.....	21
Tablo 6 : Grade,myometrial invazyon ve paraaortik lenf nodu tutulumu.....	22
Tablo 7 : Grade,myometrial invazyon ve pelvik lenf nodu tutulumu.....	22
Tablo 8 : Lenfovasküler invazyon ve prognoz.....	22
Tablo 9 : Peritoneal sitoloji ve prognoz.....	23
Tablo 10: Tümör büyüklüğü ve prognoz.....	23
Tablo 11 : DNA ploidi ve prognoz.....	23
Tablo 12 : Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) cerrahi evreleme 2009/ AJCC tümör evreleme sistemi 2010.....	25
Tablo 13 : Endometrium kanserli hastalar (n=21) için parametrium ve lenf nodu tutulumu değerlendirilmesinde BT ve MRG tetkiklerin belirleyici değerleri	31
Tablo 14 : Lenf nodu metastazı risk faktörleri.....	36
Tablo 15 : GOG-99 çalışmasına göre risk grupları.....	38
Tablo 16: PORTEC ve GOG-99 çalışmalarında risk gruplarının karşılaştırılması	43
Tablo 17 : Radyoterapinin yan etkileri.....	49
Tablo 18 : Hastaların evrelere göre dağılımı.....	52
Tablo 19 : Hastaların özellikleri.....	53
Tablo 20 : Hastaların tedavi özellikleri.....	54
Tablo 21 : Beş yıllık genel sağkalım sonuçları.....	79
Tablo 22: Beş yıllık hastalıksız sağkalım sonuçları.....	82
Tablo 23 : Lokal nükse etki eden faktörler.....	84
Tablo 24 : Değişik çalışmalarda 5 yıllık sağkalım sonuçları.....	93

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Uterus anatomisi.....	4
Şekil 2 : Endometrium kanserli bir olguda Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü.....	29
Şekil 3 : Endometrium kanserli olguda Manyetik Rezonans görüntüsü.....	32
Şekil 4: Endometrium kanserli bir olguda Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi.....	34
Şekil 5 : Üç boyutlu konformal radyoterapi volümleri	45
Şekil 6 : Yoğunluk ayarlı radyoterapi ve üç boyutlu radyoterapi planı.....	45
Şekil 7: Evrelere göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	55
Şekil 8: Yaşa göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	56
Şekil 9: Diferansiasyon derecesine göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	57
Şekil 10: Menopoz yaşına göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	58
Şekil 11: Hipertansiyon varlığına göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	59
Şekil 12: HRT kullanımına göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	60
Şekil 13: Sigara içimine göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	61
Şekil 14: Evrelere göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	62
Şekil 15: Doğum sıklığına göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	63
Şekil 16: Operasyon tipine göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	64
Şekil 17: Brakiterapi durumuna göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	65
Şekil 18: Histopatolojik tipe göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	66
Şekil 19: Lenf nodu tutulumuna göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	67
Şekil 20: Endoservikal invazyona göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	68
Şekil 21: Lenfovasküler invazyona göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	69
Şekil 22: Serozal invazyona göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	70
Şekil 23: Myometrial invazyona göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	71
Şekil 24: Adneks tutulumuna göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	72
Şekil 25: RT dozlarına göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	73
Şekil 26: Paraaortik RT uygulama durumuna göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	74
Şekil 27: KT durumuna göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	75
Şekil 28: RT şekline göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	76
Şekil 29: Metastaz durumuna göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	77
Şekil 30: Lokal nüks durumuna göre sağkalım istatistiksel grafiği.....	78
Şekil 31: Evrelere göre hastalıksız sağkalım istatistiksel grafiği.....	81

1. GİRİŞ

Endometrium kanseri, Amerika Birleşik Devletlerin’de ve Avrupa’da en sık görülen Jinekolojik Malignite’dir.^(1,2) Kadınlarda meme, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra 4. en sık kanserdir.⁽²⁾ Kansere bağlı ölümlerde ise 8. sıradadır⁽³⁾. ABD’de yılda 100.000 kadından 23,5 yeni vaka görülmektedir.⁽³⁾

Tanı aldığı sırada Endometrium kanserlerinin % 75’i uterus ile sınırlıdır^(2,4). Erken tanınması ve tedaviye yanıtının iyi olması nedeni ile ortalama 5 yıllık sağ kalım tüm vakalarda % 84 oranındadır.⁽²⁾ Uterusa sınırlı hastalıkda, 5 yıllık sağ kalım % 96, bölgesel tutulum olan hastalarda ise; % 67 oranındadır. Sağ kalım oranları Evre 1’de; % 80-90, Evre 2’de; % 60-80, Evre 3’de; % 30-80’dir.^(2,4)

Endometrium Kanseri’nin evrelemesi esasen cerrahidir. Evreleme sistemi 2009 Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Cerrahi Evreleme Sistemi ve 2010 Amerika Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) kanser evreleme sistemidir.⁽⁵⁾

Primer tedavi esas olarak cerrahidir. Total Abdominal Histerektomi - Bilateral Salpingooferektomi (TAH-BSO) tercih edilen yöntemdir^(2,6,7). Lenfadenektomi tartışmalıdır. Grade 3 hastalıkta, ileri evre hastalıkta, unfavorable histolojik tipte değerlidir. Tedavide multidisipliner yaklaşım gereklidir, adjuvan radyoterapi ve kemoterapi gerekebilir. Ayrıca medikal veya cerrahi inoperable hastalarda radikal ve palyatif amaçlı radyoterapi uygulanabilir.

Radyoterapi uygulaması evre 1’de anlamlı oranda lokal kontrolü ve hastalıksız sağ kalımı arttırırken sağ kalımı arttırmaz. Orta riskli hastalarda radyoterapi uygulaması prognostik faktörlere bağlıdır. Grade 3 tümörler, % 50’den fazla myometrial invazyon, ileri yaş, lenfovasküler boşluk invazyonu pozitif olanlarda radyoterapi uygulanmalıdır.

Radyoterapi uygulaması; eksternal Radyoterapi ve Vajinal Brakiterapi şeklinde olabilir. Sadece Brakiterapi % 50’den az myometrial invazyonu olan Grade 2 ve 3 hastalarda, risk faktörleri varlığında Grade 1 hastalarda, % 50’den fazla myometrial invazyonu olan Grade 1 veya 2 hastalarda ve evre 2 Grade 1 hastalarda yapılabilir.

Adjuvan Radyoterapi uygulaması düşük riskli hastalarda yani evre 1A, grade 1 Endometrioid kanserde endike değildir.⁽⁸⁾

Lokal ileri hastalıkta debulking cerrahi sonrası radyoterapi uygulanmalıdır. Bu hastalara kemoterapi ve eşzamanlı kemoterapi-radyoterapi uygulanabilir.

Sonuç olarak endometrium kanseri halen sık görülen bir kanserdir. Tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonları kullanılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. UTERUS EMBRİYOLOJİ

Embriyolojik hayatta dişi ve erkek embriyoları iki çift genital kanala sahiptirler. Bunlardan mezonefrik kanallar (wolffian kanallar) erkek üreme sisteminin gelişiminde önemli rol oynarlarken, paramezonefrik kanallar (müllerian kanallar) dişi üreme sistemi gelişiminde önemlidir.

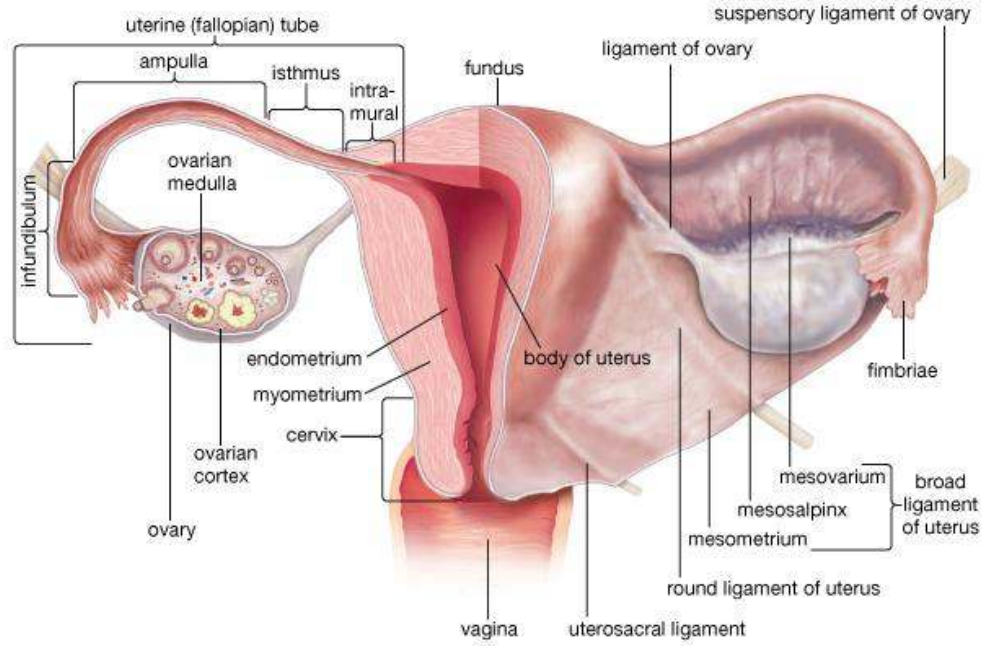
Genital kanalların ve dış genital organların gelişimi, intrauterin hayat boyunca fetusun dolaşımında bulunan hormonların etkisi ile olur. Ayrıca, fetusun testislerdeki Sertoli hücrelerinden salgılanan ve non-steroid bir madde olan Mullerian İnhibe Edici Madde(MIF) de paramezonefrik kanalların regresyonunu sağlar. Testislerden MIF dışında, hedef doku hücrelerini etkileyen Testesteron da salgılanır. Testesteron, bu hücrelerde 5 α -redüktaz enzimiyle Dihidrotestesterona dönüştürülür. Testesteron ve Dihidrotestesteron hücre içinde, bu hormonlara karşı özel ve yüksek afinitesi olan bir reseptör proteine bağlanırlar. Testesteron-reseptör kompleksi mezonefrik kanalların, Dihidrotestesteron-reseptör kompleksi de erkek dış genital organların farklılaşmasını sağlar.

Dişi fetusda, paramezonefrik kanal sistemi uterus tüplerine ve uterusu dönüşür. Bu işlemi kontrol eden faktörler açıkça bilinmemekle beraber, maternal sistem, plasenta ve fetus overlerinden kaynaklanan östrojenlerin etkisiyle meydana geldiği söylenebilir. İç genital organların erkek tipinde olmasını belirleyen madde mevcut olmadığından, mezonefrik kanallar gerilerler. Androjenlerin yokluğu, farklılaşmamış dış genital organların östrojenlerle uyarılmasıyla labia major ve minör, klitoris ve vajinaya farklılaşır.^(9,10)

2.2. UTERUS ANATOMİSİ

Uterus, küçük pelvisde mesane ile rektum arasında yer alan kalın duvarlı kas yapısında ve armut şeklinde bir organdır. Uterus yan üst kısımlarda tuba uterinalarla, aşağıda ise vagina ile bağlantı halindedir.

Uterus takriben 7,5 cm uzunluğa, 5 cm genişliğe ve 2,5 cm kalınlığa sahiptir. Ağırlığı 30-40 gr arasındadır.



(11)

Şekil_1:Uterus Anatomisi

Uterusun konumu mesane ile rektum'un dolgunluk derecesine göre değişiklik gösterir. Mesane dolu olduğu zaman dışında daima vagina ile arasında 90 derecelik bir açı vardır.

Uterus corpus uteri, isthmus uteri ve serviks uteri olmak üzere 3 parçaya ayrılır. Dış yüzün hemen üzerinde orta noktasının biraz aşağısında hafif bir darlık vardır. Bu darlık cavitas uteri'nin alt ağzı yüksekliğindedir. Bu darlığın üst kısmına corpus uteri, alt kısmına serviks uteri denir. Corpus uterinin yukarısında tuba uterinaların giriş noktaları bulunur. Bu noktalardan horizontal bir çizgi çizildiğinde bu çizginin üzerinde kalan kısma fundus uteri denilir. Fundus uteri uterusun en geniş kısmıdır.

Corpus uteri fundustan isthmusa giderek daralır ve iki yüzü vardır:

Facies anterior (vesicalis): ön yüz vesica urinaria'ya uyar. Yassıdır ve periton ile örtülüdür. Periton isthmusa kadar iner ve buradan mesaneye atlar. Uterus ile mesane arasına ekscavatio vesicauterina denir. Genelde boştur. Bazen ince bağırsaklar tarafından doldurulabilir.

Facies posterior(intestinalis): periton ile örtülüdür. Periton aşağıya servikse ve vajinanın üst kısmından rektuma doğru kıvrılır. Uterus ile rektum arasındaki çıkmaza ekscavatio rectouterina denir. Bu yüz kolon sigmoideum ile komşudur.

Fundus uteri kubbe şeklindedir ve periton ile örtülüdür. İnce bağırsak kıvrımları ve kolon sigmoideum ile komşuluk yapar.

Uterusun yan kenarları konvektir. Kenarların uç noktalarına açılan tuba uterinalar uterus duvarına sokulur. Tuba uterinanın ön alt tarafında ligamentum teres uteri (round ligament), arka alt tarafında ligamentum ovarii proprium uterusu yapışır. Bu üç oluşum ligamentum latum uteri'nin içinde, uterus kenarından pelvisin yan duvarlarına uzanır.

Serviks uteri 2,5 cm uzunluğunda, corpus uteriden dar ve yuvarlaktır. Serviks uteri corpus uteriden daha az hareketlidir. Serviks uterinin eksenini ender olarak corpus uterinin eksenini ile aynı çizgi üzerindedir. Uterusun uzun eksenini öne doğru kıvrılır ve bu pozisyon antefleksiyon olarak adlandırılır. Mesane boş olduğu zaman serviks uterinin uzun eksenini vajinanın uzun eksenini ile ön alt yüzde bir açı yaparak birleşir. Bu açı özellikle serviks portio vajinalisi ile vajina arasındadır. Tüm uterus bu açı nedeniyle vajina üzerinde öne doğru dönüktür. Bu durum antevertion olarak tanımlanır.

Uterusun Damarları:

Uterusu besleyen arteria uterina arteria iliaca interna'dan ayrılır. Bu arterler üstte arteria ovarica, altta arteria vajinalis ile anastomoz yaparlar.

Arteria uterina gebelikte hipertrofiye uğrar. Diğer damarlarda böyle bir durum yoktur. Her iki arteria uterina orta çizgide çaprazlaşan küçük dallar ile anastomoz yaparlar. Arteria uterinanın dalları ligamentum latum uteri içinde kıvrımlar yaparak yükselirler. Uterus içerisinde tekrar dallara ayrılırlar. Gebelik esnasında uterus genişledikçe damarlar düzleşirler.

Arteria uterinanın uterus duvarına giren dalları aa. arcuatae anteriores, aa. arcuatae posteriores olmak üzere gruplara ayrılır. Bu dallar dairesel olarak myometriumda ilerler ve karşı taraftan gelen dallar ile anastomoz yaparlar.

Arteria arcuatae myometriumun derin tabakalarını besleyen ve endometriumu gidecek olan rami radiales'i verir. Bu damarlar myometrium ve endometriumda zengin kılcal ağlar meydana getirirler. Rami radiales'in spiral dalları mukozaya geçer ve morfolojik olarak endometrial sıklıktan etkilenir. Sıklusun proliferasyon fazında spiral arterioller daha az belirgindir. Sekresyon fazında uzunluk ve çapları artar.

Uterusun venleri arterlere benzer. Uterus duvarında venler arterlerden daha belirgindir. Gebelik esnasında vena ovarica'lar etraftaki arterlere benzemez, bariz şekilde genişlemeler görülür.

Uterusun Lenfatikleri:

Lenf damarları iki grup halindedir. Yüzeyel olanlar peritonun altında ve derin grup damarlar ise uterus duvarında yer alırlar. Serviksdan gelen lenf damarları nodi lymphatici iliacy eksterni, nodi lymphatici iliacy interni ve nodi lymphatici sacrales'e giderler.

Corpus uterinin alt kısmından gelen lenf damarları nodi lymphatici iliacy externiye giderler.

Corpus uterinin üst kısmı fundus uteriden gelen lenf damarları nodi lymphatici aorticolaterales ve nodi lymphatici pre-aortici'ye giderler. Birkaç tane lenf damarında nodi lymphatici iliacy eksterni'ye açılır.

Uterusun Sinirleri:

Uterusa gelen sinirler ligamentum latum uterinin tabanında vajinanın üst tarafında yer alan plexus uterovajinalis'ten gelir. Bu plexusdan ayrılan bazı lifler a.vajinalis ile aşağıya serviks uteriye iner. Bazıları da a.uterina ile birlikte lig.latum uteri'nin içinde serviks uteri'ye ve daha yukarı kısımlara gider. Serviks uteriye giden sinirler bir plexus oluştururlar. Bu plexus içinde küçük paraservikal ganglionlar bulunur. Bunlardan biri diğerine göre daha büyüktür. Bu gangliona ganglion servikale uterina adı verilir. Nervi uterini, a.uterina ile beraber corpus uteri ve tuba uterinaya dağılır. Bu dallar plexus ovaricus ile plexus hypogastricus inferior'dan ayrılıp tuba uterinaya gelen liflerle birleşir.

Nervi uteri'nin dalları arterlerle beraber myometrium ve endometrium içinde dallara ayrılır. Preganglioner sempatik lifler m.spinalisin T12-L1 segmentlerinden gelir. Preganglioner parasempatik lifler m.spinalisin S2-4 spinal segmentlerinden gelir. Sempatik lifler uterusda kontraksiyon ve vazokonstriksiyon, parasempatik lifler uterusda inhibisyon ve vazodilatasyon oluştururlar.⁽¹²⁾

2.3. UTERUS HİSTOLOJİSİ

Uterusun duvarı çok kalın olup dört tabakadan oluşur:

- 1.Tunica Serosa
- 2.Tunica Subserosa
- 3.Tunica Muskularis
- 4.Tunica Mukosa

-Tunica Serosa (Perimetrium):

Dış tabakadır. Uterusu örten periton arkada corpus ve serviksin supravajinal kısmını, önde ise yalnızca corpusu örter. Uterusun arka yüzünün dörtte bir alt kısmında periton ile yakın temas yoktur. Arada büyük bezler ve gevşek bağ dokusu bulunmaktadır.

-Tunica Muskularis (Myometrium):

Uterusun yapısının büyük bir kısmını teşkil eder. Düz kas liflerinde yapılmış kalın bir tabakadır. Fundus ve korpusun orta kısımlarında kalınlığı 1.25 cm, tuba uterinanın açılış yerinde ise daha incedir.

Kas demetleri arasında kan damarları, lenf damarları ve sinirlerden zengin bir bağ dokusu vardır. Gebelikte kas liflerinin büyümesi sonucu myometrium belirgin bir genişleme gösterir.

Kas lifleri değişik yönlerde seyretmesine karşın dış, orta ve iç olmak üzere 3 tabaka oluşturacak şekilde düzenlenmiştir. Serviksdeki kas lifleri korpuse nazaran daha fazla kollajen ve elastik fibril içerir.

Dış tabakada esas olarak, longitudinal seyreden kas lifleri vardır. Bu lifler fundusun üzerinden geçer ve uterusun üst köşesinde birbirleri ile birleşip tuba uterina, ligamentum teres uteri ve ligamentum ovarii propriumda devam eder. Bazı lifler ligamentum latum'a ve serviksdan ligamentum sakrouterinaya geçerler.

Orta tabaka en kalın tabakadır. Lifler longitudinal, oblik ve transvers istikamette düzensiz olarak seyreder, bu tabaka kan damarları ihtiva eder.

İç tabaka, longitudinal ve sirkular seyreden kas lifleri ihtiva eder.

-Tunica Mucosa (Endometrium):

Uterusun mukozası tuba uterinanın fibriolarının bulunduğu uca kadar uzanır. Alttada vajinanın mukozası ile devam eder.

Corpus uterinin mukozası ovarial siklus nedeniyle devamlı değişir. Siklus boyunca proliferasyon, sekresyon, deskuamasyon ve rejenerasyon devrelerinden geçer. Embriyonun beslenmesini sağlar. Endometriumda bol kan damarları ve bez vardır.⁽¹²⁾

2.4. UTERUSUN PREMALİGN LEZYONLARI

1) ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ

Endometriyal hiperplazi uterus kavitesini döşeyen endometriyal bez ve stromal yapıların hiperplastik değişiklikleri ile karakterize patolojik bir durumdur. Endometrial hiperplazi hem endometrial bezin hem de stromanın proliferasyonu ile karakterizedir. Hiperplaziler tarihte çeşitli şekilde sınıflandırılmıştır, fakat günümüzde geçerli olan sınıflama Uluslararası Jinekolojik Patoloji Cemiyeti (ISGP) tarafından 1984 yılında tanımlanmıştır. (Tablo 1). Basit hiperplazide hem bez hem de stroma artışı ile endometriumun total hacminde bir artış vardır. Kompleks hiperplazide sitolojik atipi olmadan yaygın glandüler yapısal atipi veya yoğunlaşma gözlenir.⁽¹³⁾

Tablo 1—ISGP Sınıflaması

Tanı	Sitolojik atipi	Yapısal Düzen
Basit	-	Regüler
Kompleks	-	İrregüler
Basit atipili	+	Regüler
Kompleks atipi	+	İrregüler

Atipik hiperplazi yalnız endometriumun bezlerini ilgilendirir, tüm endometriumu hiçbir zaman tutmaz. Multifokal olabilir, aradaki endometrium alanları normal, atrofik veya hiperplazik olabilir.

Endometrial hiperplaziler anormal uterus kanamalarına sebep olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonrası oluşabilmesi ve endometriyal kanserlerle birlikte veya prekanseröz bir lezyon olarak endometriyal kanser öncesinde görülebilmeleri nedeniyle klinik açıdan oldukça önemli patolojilerdir.⁽⁹⁾

Endometriyal hiperplazilerin etiyolojisinde anovülatuar siklusa bağlı değişiklikler en önemli yere sahiptir.⁽¹⁴⁾

Endometriyal Hiperplazilerin Etiyolojisi:

- Perimenarşiyal Dönem
- Perimenapozal Dönem
- Polikistik Over Sendromu (PCOS)
- İnfertilite
- Östrojen Replasman Tedavisi
- Genetik
- Tamoksifen
- Diabetes Mellitus, Hipertansiyon
- Obesite
- Östrojen Salgılayan Over Tümörleri

Endometrial Hiperplazilerin kansere dönüşme ihtimali çeşitli araştırmalarda ortaya konmuştur. Kumar ve arkadaşlarının 1985 yılında yayınlamış olduğu çalışmada 170 hastayı, 1 yıl boyunca histerektomi yapmadan takip etmişlerdir. Atipili grupta kansere dönüşüm oranları atipisiz gruptan fazla bulunmuştur. Sonuçlar tablo 2’de gösterilmiştir.⁽¹⁵⁾

Tablo 2—Endometrial Hiperplazi Progresyonu

Endometrial Hiperplazi tiplerinin kansere dönüşme oranları (%)	
Basit atipisiz hiperplazi	1
Kompleks atipisiz hiperplazi	3
Basit atipili hiperplazi	8
Kompleks atipili hiperplazi	29

Endometrial hiperplazilerde tedavi hastanın yaşı, histolojik tip, reproduktif durum, takip durumu, genel sağlık durumu gibi parametrelere bağlıdır. Tedavi şekilleri medikal ve cerrahi olmak üzere 2 şekilde incelenebilir.

1. Medikal (Progesteron, kombine oral kontraseptifler, danazol, GnRH analogları)
2. Cerrahi (D&C, histerektomi, histeroskopik endometrial ablasyon veya endometrial rezeksiyon)

Tedavide en çok progestron türevleri kullanılır. Atipi olmayan hiperplazilerde % 90 üzerinde başarı sağlarlar. Danazol ve GnRH analogları da aynı oranda başarılı bulunmuşlardır.

2) ENDOMETRİAL POLİPLER

Polipler saplı veya sapsız endometrium uzantıları olup, genelde 30-60 yaş arasında görülür. Sıklıkla leiomyom ve endometrial hiperplazi ile birlikte dir. Postmenopozal kadınların yaklaşık % 10'unda endometrium kanseri ile birarada bulunurlar. Semptom vermeleri durumunda klinik tablo spesifik olmayan anormal uterin kanamadır⁽¹⁶⁾ Endometrial patolojilerin değerlendirilmesinde standart görüntüleme yöntemi olan Transvajinal Sonografi (TVS) ile endometrial polipler ve submukozal leiomyomlar genelde lokalizasyonları ve tipik sonografik görünümü ile rahatlıkla tanınabilmelerine rağmen bazen ayırım yapılamayabilir. Bu durumlarda Manyetik

Rezonans Görüntüleme (MRG) ile lezyonun orijini hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde etmek mümkündür.

3) UTERİN LEİOMYOMLAR

Leiomyomlar, fibroid veya myom olarak da bilinirler ve uterusun en sık görülen solid lezyonlarıdır. Leiomyomlar düz kas ve değişik miktarlarda fibröz bağ dokusu içeren selim tümörlerdir. Doğurganlık yaşındaki kadınlarda % 20-40 görülürler. Tek veya multipl olabilirler. Uterustaki lokalizasyonlarına göre submukozal, intramural ve subserozal olarak ayrılırlar. Nadir olarak servikste veya broad ligamentinde yerleşik olabilirler. Leiomyomlar gebelikte büyüme, postmenapozal dönemde ise küçülme eğilimindedirler. Kalsifikasyon, hyalinizasyon yada kistik, yağlı ve hemorajik dejenerasyon gösterebilirler. Leiomyomların klinik bulguları boyutlarına, sayısına ve lokalizasyonuna göre değişir. Semptomlar pelvik ağrı veya basınç hissi, hipermenore ve infertilite olabilir. Çalışmalar, mevcut leiomyom zemininde maligniteye dönüşüm oranının % 0,5 den az olduğunu bildirmektedir.⁽¹⁷⁾ Gerek Transabdominal Sonografi gerekse TVS ile genellikle uterin leiomyomların tanısı konulmakla birlikte, MRG ile çok daha kesin tanı koymak ve lezyonların lokalizasyonlarını daha doğru olarak tespit etmek mümkündür.

4)ADENOMYOZİS

Adenomyosis sıklıkla 30 yaş üzerindeki kadınlarda görülen, myometrium içinde heterotopik endometrial glandların ve stromanın bulunması ile karakterize bir hastalıktır.⁽¹⁶⁾ Myometrium içindeki bu odaklar prolifer olmuştur düz kaslar ile çevrilidir. Semptomatik olanlarda pelvik ağrı, dismenore ve hipermenore vardır. Klinik bulguları birbirine benzeyen ancak tedavi şekilleri farklı olan adenomyosis ile leiomyomları birbirinden ayırmak çok önemlidir. TVS adenomyosisin tanısında Transabdominal Ultrasonografiden daha güvenilir olmakla birlikte, TVS ile her zaman leiomyomların adenomyosisten ayırımı yapılamamaktadır. MRG adenomyozisin tanısında ve leiomyom ile ayırımında yüksek doğrulukta kullanılmaktadır.

UTERUSUN MALİGN LEZYONLARI

2.5. ENDOMETRİUM KANSERİ

2.5.1. EPİDEMİYOLOJİ

ABD’de Endometrium Kanseri’nin insidansı her 100.000 kadında 23,5 dir. Bin dokuz yüz doksan beş yılından beri bu oran sabittir. Birleşik Devletler’deki bu oran, dünyadaki en yüksek orandır. Avrupa ülkelerinde bu oran 100.000 kadında 15-20 civarındadır. Mortalite oranları 100.000 kadında 4,1 ve kansere bağlı ölümlerde ise % 2,5’dir.⁽³⁾

Uterus kanseri genelde 55 ile 85 yaş arası postmenopoze kadınlarda görülür. En sık görüldüğü yaş grubu 100.000 kadında 90 oranıyla 65-69 dur. 40 yaş altı kadınlarda görülme sıklığı ise % 5’den azdır. Uterin sarkomlarda genelde postmenopoze kadınlarda görülür. Leiomyosarkomlar karsinosarkomlara oranla daha genç yaşta görülür.⁽²⁾

2.5.2 ETİOLOJİ

Endometrium kanserinin gerçek sebebi bilinmemekle birlikte karşılanmamış östrojene maruziyet ana sebep olarak görülmektedir.

Hormonlar:

Pek çok çalışma endometrium kanseri ile endojen ve eksojen östrojen maruziyeti arasında ilişki ortaya koymuştur. Geç menoz, erken menarş, nulliparite, obezite riskte artışa neden olmaktadır. Elli iki yaşından sonra menopoza giren kadınlarda risk 2,5 kat artmaktadır. Benzer şekilde nulliparlarda risk artmaktadır. Endometrium kanserli hastaların % 25-30’u nullipardır.^(18,19)

Stein-Leventhal Sendromu, Polikistik Over Sendromuda % 25’in üzerinde riske sahiptir.^(18,19)

Östrojen replasman tedavisi, endometrium kanseri için risk faktörüdür. Oral kontraseptifler özellikle östrojen oranları yüksek progesteron az veya zayıf olanları risk faktörüdür. Progesteron, endometrium kanserine karşı koruyucu olarak görülmektedir.

Postmenopozal hormon replasman tedavisi ise invaziv meme kanseri riskini arttırırken, endometrium ve kolon kanseri riskini arttırmamaktadır.⁽²⁰⁾

Tamoksifen meme kanseri tedavisinde oldukça sık kullanılan bir ajandır. Östrojen reseptörleriyle yarışarak reseptörleri doldurur. Premenopozal kadınlarda antiöstrojenik iken postmenopozal kadınlarda zayıf östrojeniktir. Bunun sebebi östrojen reseptörlerindeki up-regülasyondur. Tamoksifen endometrium kanseri için risk faktörüdür. Özellikle 50 yaş ve üzeri kadınlarda risk dahada fazladır.^(18,19)

Obezite, endometrium kanseri açısından major risk faktörüdür. Dokuz-yirmi üç kg arası fazla kilosu olanlarda risk 3 kat artarken, 23 kg üzerinde fazla kilosu olanlarda ise risk 10 kat artar. Androstenadion periferik yağ dokusunda östrona dönüştüğü ve şişmanlarda endojen östrojen seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yine şişmanlarda seks hormon bağlayan globülin seviyesindeki düşüşe bağlı olarak serbest östrojenler artmıştır.^(18,19)

Diet:

Serviks kanserinin tersine endometrium kanseri batı toplumunda daha sıktır. Şehirli ve sosyoekonomik düzeyi yüksek insanlarda daha sıktır. Kuzey Amerika’da, Kuzey Avrupa’da en yüksek seviyede iken İsrail, Güney Avrupa ve Latin Amerika’da orta düzeyde; Asya ve Afrikada en az şekilde görülür. Bu coğrafi farklılık hayvansal yağlardan zengin batı tarzı beslenmeyle ilgilidir. Yüksek hayvansal dietle beslenenlerde plazma östron, östradiol, prolaktin yüksek bulunmuştur.⁽²¹⁾

Komorbiteler:

Endometrium kanserinde bir risk faktörü teşkil etmesi açısından Diabetes Mellitus ve hipertansiyonun etkisi tartışmalıdır. Bu faktörler daha çok obezite ile ilişkisinden dolayı suçlanmaktadır. Sigara, pek çok kanserin aksine endometrium kanserinde koruyucu olabilir. Bunun sebebi sigaranın antiöstrojenik özelliği, düşük vücut ağırlığı sağlaması ve erken menopoz olabilir. Alkolde endometrium kanserinden koruyucu bir faktör olarak görülmektedir. Bununda sebebi alkolün endojen östrojeni azaltmasıdır.

Genetik:

Endometrium kanserinin genetik predispozan hastalıkların başında Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC) gelmektedir. HNPCC, endometrium kanserinin % 5 'inde mevcuttur. Lynch Sendromu 2'de endometrium kanseri, gastrik adenokarsinom, over kanseri, ince barsak kanseri, pankreas ve safra yolları kanseri, üreterin ve renal pelvisin transisyonel hücreli kanseri, cilt kanseri (Muir-Torre Sendromu) olabilir. HNPCC'de MSH2, *MLH1*, *MSH6* genlerinde sorun vardır. HNPCC sendromlu hastalarda, genetik instabiliteden dolayı DNA'da hata oluşur. Buna mikrosatellit instabilite denir. Bu hastalarda endometrium ve over kanseri taraması mutlaka yapılmalıdır. Lynch sendromlu kadınlarda profilaktik histerektomi veya bilateral salpingooferektomi düşünülebilir.⁽²²⁾

Endometrium Kanseri Risk Faktörleri:^(18,19)

- Erken menarş
- Geç menopoz
- Obezite
- Nulliparite
- İnfertilite
- Östrojen salgılayan tümörler
- Hayvansal yağ kullanımı
- Aile Hikayesi
- Diabetes Mellitus
- Eksojen Östrojen
- Oral Kontraseptif
- Tamoksifen
- Hipertansiyon

2.5.3. PATOLOJİ:

Endometrium kanserlerinin çoğu epitelyal kanserlerdir (% 95). Epitelyal kanserlerin hemen hemen tamamı adenokarsinomdur. World Health Organization (WHO) epitelyal kanserleri aşağıdaki gibi sınıflandırmıştır. Endometrium

adenokarsinomlarının en sık tipi endometrioid adenokarsinomdur (%75). Diğer histolojik tipler seröz (% 5-10), müsinöz (% 1-3), berrak hücreli (% 1-5) dir.^(23,24)

Uterusun Epitelyal Tümörlerinin WHO sınıflaması

- Endometrioid adenokarsinoma (% 75)
 - Villoglandüler
 - Sekretuar
 - Silyalı
 - Skuamoz difrensiasyon gösteren varyant
- Müsinöz adenokarsinoma (% 1-3)
- Seröz adenokarsinoma (% 5-10)
- Berrak hücreli adenokarsinoma (% 1-5)
- Miks hücreli adenokarsinoma
- Skuamoz hücreli karsinoma
- Transizyonel hücreli karsinoma
- Küçük hücreli karsinoma
- Undiferansiye karsinoma

Uterusun mezenkimal tümörleri ve mix tümörleri genelde uterus sarkomu olarak adlandırılır. Leiomyosarkom, endometrial stromal sarkom, karsinosarkom (malign miks müllerian tm) gibi alt grupları vardır.

Uterusun Mezenkimal ve Mix Tümörlerinin WHO sınıflaması ⁽²⁾

Mezenkimal Tümörler

- Düz kas tümörleri
 - Leiomyoma, başka türlü tanımlanmamış
 - Belirsiz malign potansiyelli düz kas tümörleri
 - Leiomyosarkoma(epiteloid ve miksoid varyant)
- Endometrial stromal ve ilgili tümörler
 - Endometrial stromal nodül

- Endometrial stromal sarkom, düşük grade
- Undiferansiye endometrial sarkom
- Miskellanöz mezenkimal tümörler
 - Miks endometrial stromal ve düz kas tümörleri
 - Adenomatoid tümör
 - Perivasküler epiteloid hücreli tümör
 - Diğer mezenkimal tümörler (benign ve malign)

Miks Epitelial ve Mezenkimal Tümörler

- Adenofibroma
- Adenomyoma
 - Atipik polipoid adenomyoma
- Adenosarkoma
- Karsinosarkoma (malign miks müllerian tümör)
- Karsinofibroma

Karsinosarkomlar en sık görülen uterusun mezenkimal ve miks tümörüdür (% 45). Leiomyosarkomlar % 40 ve endometrial stromal sarkomlar % 10-15 ile karsinosarkomları takip eder ⁽²⁾. Karsinosarkomlar malign epitelial ve stromal yapılardan oluşur ve bu nedenle bu tümörün orijini uzun süre tartışılmıştır. Moleküler genetik analizlere dayanılarak ortaya konan son görüşe göre bu kanserlere metaplastik kanserler denilebilir. Son verilere göre karsinosarkomlar yapılarında genelde yüksek grade'li epitelial komponentten dolayı yüksek riskli karsinomlar olarak değerlendirilir.

Endometrioid dışı histolojik tipler kötü prognostik tümörlerdir. Seröz ve berrak hücreli karsinomlar da bu şekildedir. Seröz karsinomlar endometrioid adenokarsinoma nazaran daha geç evrede tanı alırlar. Berrak hücreli karsinomlarda aynı şekilde geç tanı alırlar. Seröz ve berrak hücreli karsinomlar grade 3 endometrioid adenokarsinoma benzer sonuçlar gösterir.

Skuamöz diferansiasyon endometrioid adenokarsinomların % 25'inde vardır. Adenoskuamöz hücreli karsinomlar bazı araştırmacılar tarafından kötü prognostik

tümörler olarak değerlendirilirlerken bazı araştırmacılar tarafından endometrioid kanserlerden farklı görülmemiştir. Zaino ve arkadaşları Jinekolojik Onkolojik Grup (GOG) ‘un bir parçası olarak yaptıkları 456 kadın hastadan oluşan geniş bir çalışmada skuamoz komponentin diferansiasyon derecesi ve glandüler grade arasında paralellik olduğunu ortaya koydular. Bu histolojik alt tipin ismi bu özelliğin önemli olmamasından dolayı “skuamoz diferansiasyon gösteren adenokarsinom” olarak değiştirilmiştir.^(25,26)

2.5.4. YAYILIM YOLLARI

Çoğu endometrium kanseri uzun süre uterus gövdesinde stabil kalır. İlk uzanım lokal uzanım ile uterus yüzeyinde olur. Sonrasında radial ve longitudinal yönde uzanım devam eder. Longitudinal büyüme uterusun alt kısmına doğru devam eder ve servikse ulaşır. Önce servikal glandüler tutulum sonrasında endometrial stromal tutulum olur. Radial büyüme myometrial invazyona yol açar. Başlangıçta yüzeysel sonrasında subserozaya ve serozaya ilerleyebilir. Myometrial invazyon 2 şekilde tarif edilmiştir. Ekspansif büyüme sınırları iterek olurken, infiltratif büyüme kanser hücrelerinin ve kanser öbeklerinin rastgele myometriumu penetre etmesiyle olur. İnfiltratif büyüme sıklıkla Lenfovasküler Boşluk Tutulumu (LVSI) ve lenfatik tutulumla ilişkili bulunmuştur. Tümör serozayı aştıktan sonra over kanserine benzer tarzda transperitoneal yayılmaya yol açabilir. Myometriumun ve serviksin aşırı penetrasyonu sonrası mesane, rektum ve pelvik duvar tutulumu olabilir.

Myometriumda tutulum artması lenf nodu tutulumu ile koreledir. Endometriumda lenfatikler oldukça azdır ama myometriuma ve lenfatikten oldukça zengin olan subserozaya penetre oldukça lenfatik tutulum artar. Uterusun fundusunun lenfatikleri doğrudan paraaortik lenf nodlarına drene olur. Tipik olarak internal ve eksternal iliak lenf nodları paraaortik lenf nodlarından izole olarak ilk tutulan lenf nodlarıdır. Burke ve arkadaşlarının yapmış olduğu gibi sentinel nod tespit çalışmaları göstermiştir ki sentinel nodlar obturatuvar, external iliak ve paraaortik bölgededir.⁽²⁷⁾ Paraaortik nodlara fundustan infundibulopelvik ligamentler boyunca doğrudan yayılımda olabilmektedir. Paraaortik lenf nodu metastazı olan olguların genellikle 2-3’ünde pelvik metastaz görülürken, izole paraaortik metastaz nadir olarak

gözlenmektedir. Lenfatik tutulumun vajinal ve adneksial tutulumdan sorumlu olduğuna inanılır.

Myometrial penetrasyonun uzunluğu tümörün histolojik grade'i ile güçlü şekilde koreledir ve invazyon derinliği ve tümör grade'i lenfatik tutulum ile koreledir. Endometrioid dışı karsinomlarda intra-abdominal disseminasyon riski daha fazladır. Endometrioid karsinomada intraabdominal tutulum riski lenf nodu tutulumu, adneksial tutulum ve LVSI gibi faktörlerle bağlantılıdır.⁽²⁷⁾

Endometrium kanserinde hematojen yayılım tam aydınlatılmamıştır. İleri evre, yüksek grade tümörler ve kötü histolojik tiplerde daha yaygındır. En sık metastaz yerleri akciğer, karaciğer ve kemiklerdir. Uzak lenfatik metastaz hematojen veya aşırı lenfatik tutulumdan gerçekleşebilir.^(2,21)

2.5.5. BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

İki tip endometrium karsinoma tanımlanmıştır. Tip 1 karsinoma östrojen ile bağlantılıdır, genelde hiperplaziden köken alır ve daha düşük grade'li tümörlerdir. Tip 2 karsinomlar östrojen ile ilişkisizdir ve endometrial atrofiden gelişirler. Her iki kanser tipi arasındaki farklar Tablo-3'de gösterilmiştir.⁽²⁸⁾

Tablo 3—Tip 1 ve Tip 2 Endometrium Kanserlerinin Belirgin Özellikleri ⁽²⁾

Özellik	Tip I	Tip II
Klinikopatolojik Özellikler		
Östrojen ilişkisi	Evet	Hayır
Prekürsör lezyon	Hiperplazi	İntraepitelyal karsinoma
Yaş	Genç	Yaşlı
Histolojik tip	Endometrioid	Nonendometrioid
Grade	1 veya 2	3
Evre	1	İleri evre
Prognoz	İyi	Kötü
Genetik Özellikler		
Ploidi	Diploid	Aneuploid
TP53 mutasyon	10-20 % (geç durum)	60-90 % (erken durum)
PTEN inaktivasyon	35-50 %	5-10 %
ERBB2 protein overekspresyon	10-15 %	20-25 % (seröz: 60%)
EGFR overekspresyon	10-30 %	60-80 %
KRAS mutasyon	15-30 %	0-5 %
Microsatellite instabilite	20-30 %	0-5 %

Modern biyolojik teknikler kanserin moleküler biyolojisi ve genetiği hakkında yeni ufuklar açmıştır. Onkogenler, tümör süpresör genler ve mismatch repair genlerdeki mutasyonlar pek çok kanserin sebebini oluşturmaktadır.

Tip 1 ve 2 endometrium kanserinde kendine özgü moleküler değişimler mevcuttur. Tip 2 kanserde; TP53 mutasyonu vakaların % 90 'a varan oranda mevcuttur.^(29,30) ERBB2 (önceleri HER2/NEU olarak adlandırılırken şimdilerde HER2 olarak adlandırılır) protein overekspresyonu seröz kanserlerde % 80'e varan oranlarda rapor edilmiştir.^(29,30) ERBB2 overekspresyonu agresif biyolojik davranış ve kötü sağkalım ile ilişkilidir. Hedefe yönelik tedavilerden transtuzumab (Herceptin), ERBB2 ye karşı bir monoklonal antikordur ve tedavide yeni bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır. Epidermal Growth Faktör (EGFR) overekspresyonu % 60-80 'ninde mevcuttur ve ileri evre hastalık ve kötü prognozla ilişkilidir.⁽³¹⁾ Anti-EGFR ajanlardan tirozin kinaz inhibitörleri gefitinib, lapatinib, erlotinib gibi monoklonal antikorlardan cetuximab da üzerinde çalışılan ajanlardır.

Tip 1 endometrium kanserinde spesifik bir anormallik yoktur. Değişik anormalliklerden oluşan heterojen bir grup söz konusudur. TP53 mutasyonu % 10-20 vakada pozitifdir ve grade 3 tümörle, dediferansiasyon ile ilişkilidir. Tablo 4’de bu genetik anormalliklerin prognostik değerleri verilmiştir.

Tablo 4—Genetik Anormalliklerin Prognostik Değerleri⁽²⁾

Genetik anormallik	Prognostik değer
Aneuploidi	Azalmış sağkalım
TP53 mutasyon	Azalmış sağkalım
PTEN inaktivasyon	Tartışmalı data
ERBB2 overekspresyon	Azalmış sağkalım
EGFR overekspresyon	Azalmış sağkalım
KRAS mutasyon	Tartışmalı data
Mikrosatellit instabilite	Anlamli prognostik değer yok

2.5.6. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Pek çok retrospektif ve prospektif çalışma göstermiştir ki endometrium kanserinde tümörün evresi, grade’i, hasta yaşı, histolojik tip, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon pozitifliği sağkalımda ve nüksde en önemli prognostik faktörlerdir.

Prognostik Faktörler:

- Yaş
- Histolojik tip
- Histolojik grade
- Myometrial invazyon
- Lenfovasküler invazyon
- Lenf nodu tutulumu
- Tümör büyüklüğü
- Periton sitolojisi

- Hormon reseptör durumu
- DNA ploidi
- Operasyon tipi
- Menopoz yaşı
- Serozal invazyon

Yaş: Genç hastalarda prognoz daha iyidir. Genç hastalarda prognozun iyi olması muhtemelen daha düşük grade ve invazyonun yüzeysel olması ile açıklanabilir. ⁽²¹⁾ (Tablo 5)

Tablo 5—Yaş ve Prognoz

Değişken	Genç(<60 yaş)	Yaşlı(>60 yaş)
Derin myometrial invazyon	% 24,1	% 46,3
Grade 3	% 3,5	% 12,5
Rekürrens	% 8,5	% 17,5

Histolojik Tip: Endometrioid tip kanserler prognoz açısından ve 5 yıllık hastalıksız sağ kalım açısından diğer tiplerden daha iyidir. Choi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım endometrioid tipte % 60,6 iken diğer tiplerde % 42,9 olarak; 5 yıllık hastalıksız sağ kalım ise endometrioid tipde % 61,2 iken diğer tiplerde % 42,9 olarak tespit edilmiştir. ⁽³²⁾

Grade ve Myometrial İnvazyon: Adenokanserlerde prognozu belirleyen en önemli faktörler grade ve myometrial invazyondur. Myometrial invazyon arttıkça ve diferansiasyon azaldıkça pelvik ve paraaortik nod tutulumu ve ekstrauterin tutulum artmaktadır. ^(21,33) (Tablo 6 - 7)

Tablo 6—Grade, Myometrial İnvazyon ve Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu

Myometrial İnvazyon	G1	G2	G3
Endometrium	% 0	% 3	% 0
<1/3 Myometrium	% 1	% 4	% 4
1/3-2/3 Myometrium	% 5	% 0	% 0
>2/3 Myometrium	% 6	% 14	% 23

Tablo 7—Grade, Myometrial İnvazyon ve Pelvik Lenf Nodu Tutulumu

Myometrial İnvazyon	G1	G2	G3
Endometrium	% 0	% 3	% 0
<1/3 Myometrium	% 3	% 5	% 4
1/3-2/3 Myometrium	% 0	% 9	% 1,4
>2/3 Myometrium	% 11	% 19	% 34

Lenfovasküler Tutulum: Lenfovasküler yatak tutulumu, rekürrens ve tümöre bağlı ölüm açısından bütün histolojik tiplerde geçerli olmak üzere bağımsız risk faktörüdür. Klinik evre 1 hastaların % 15’inde lenfovasküler yatak tutulumu olur. Bu tutulum ile myometrial invazyon ve grade 3 hastalık arasında korelasyon vardır. (Tablo-8)

Tablo 8—LVSI ve Prognoz (evre 1 olgular)

LVSI	Rekürrens	5 Yıllık yaşam
(+)	% 26,7	% 64,5
(-)	% 9,1	% 83,5

Peritoneal Sitoloji: Pozitif peritoneal sitoloji ile genellikle grade 3 hastalık, derin myometrial invazyon, adneksial metastaz, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu arasında korelasyon vardır. Genel olarak klinik evre 1 hastalıkta % 14 tutulum vardır. Grade 1 hastalıkta % 8,3, grade 2 hastalıkta % 12,1 ve grade 3 hastalığa % 15,9 pozitif

peritoneal sitolojiye rastlanır. Morrow ve ark.'nın GOG çalışması bu ilişkiyi çok güzel göstermiştir.⁽³⁴⁾ (Tablo -9)

Tablo 9—Peritoneal Sitoloji ve Prognoz

Sitoloji	Rekürrens
+ (n=86)	% 29
- (n=611)	% 10,5

Hormon Reseptör Durumu: Estrojen reseptörü ve progesteron reseptörü pozitif olanlarda prognoz olmayanlara göre daha iyidir. Ancak progesteron reseptörüne göre prognozu belirlemede daha etkilidir.

Nükleer Grade: Histolojik grade'e göre daha prognostiktir.

Tümörün büyüklüğü: Bağımsız bir risk faktörüdür. Tümör büyüklüğü arttıkça lenf nodu tutulumu ve myometrial invazyon artar. (Tablo-10)

Tablo 10—Tümör Büyüklüğü ve Prognoz

Tümör çapı	Lenf nodu tutulumu
≤ 2 cm	% 4
>2 cm	% 15

DNA Ploidi: Prognoz ile DNA ploidi arasında bir korelasyon vardır. Endometrium kanserinde $\frac{1}{4}$ olgu aneuploiddir. Aneuploid olgularda rekürrens daha yüksek olarak bulunmuştur. (Tablo-11)

Tablo 11—DNA Ploidi ve Prognoz

Diploid (% 78)	% 10 rekürrens
Aneuploid (% 17)	% 34 rekürrens
Tetraploid (% 5)	% 58 rekürrens

2.6. KLİNİK BAŞVURU

Endometrium kanserinde anormal uterus kanaması en sık şikâyetidir. Endometrial proliferasyonun erken belirtilerinden biri kanamadır. Kanamayla gelen hastaların % 75'i erken evre hastalığa sahiptir. Postmenopozal kanamayla gelen hastaların ancak % 15-20'sinde endometrium kanseri vardır. Diğer bir non-spesifik belirti aşırı, sulu akıntıdır. Premenopozal ve perimenopozal hastalarda başvuru şikâyeti genelde düzensiz kanama ve menorajdır. Servikal sitolojik tarama genelde pek kullanılmaz fakat rutin Papanicolaou smear testinde malign endometrial hücreler sıklıkla görülebilir. Parametrium tutulumu olmadıkça ağrı mutad değildir. İleri evre hastalarda abdominal rahatsızlıklar, gastrointestinal rahatsızlıklar, sırt ağrısı olabilir. Metastatik hastalarda da metastaz yerine göre değişik semptomlarla gelebilir. Kemik ağrısı, öksürük, balgam, rektal kanama, sarılık gibi şikâyetlere yol açabilir.

2.7. TANI

Anamnez, vajinal muayene ve bimanuel pelvik muayene tanının temelini oluşturur. Endometrium risk faktörleri sorgulanmalıdır. Ailede endometrium kanseri, meme kanseri, kolon kanseri ve over kanseri varlığı, obezite, nulliparite, hipertansiyon, östrojen ve tamoksifen kullanımı sorgulanmalıdır.

Endometrium kanseri genelde erken evrede yakalandığından pelvik muayenede genelde anormal bir bulguya raslanmaz. Ama yinede serviks tutulumu ve vajinal metastazlar, adnexial tutulum açısından pelvik muayene mutlaka yapılmalıdır.

Endometrium kanseri şüphesi olan hastaya yapılacak olan transvajinal USG ve endometrial biopsi veya aspirasyon sitolojisi % 90 oranında tanı koydurur. Novak küret, Pipelle enstrumanı ve Vabra aspiratör gibi çeşitli aletlerle genel anestezi olmadan biyopsi alma şansı vardır. Eğer bu prosedürler uygulanamazsa dilatasyon ve küretaj (D&C) uygulanabilir. Histereskopi buna eklenebilir. Histereskopi endoserviksin ve endometrial kavitenin doğrudan görülebilmesine, tanı konulamayan hastalarda biyopsi alınmasına rehberlik yapabilir.

2.8. TARAMA

Endometrium kanserinde tarama gerekli değildir. Hastalık tipik olarak menopoz sonrası vajinal kanama ile erken şekilde bulgu verir. Genelde erken evrede yakalanır ve

prognozu iyidir. Tamoksifen tedavisi gören ve endometrium kanseri riski artmış olan hastalarda kalınlaşmış endometriumun USG vasıtasıyla taraması önerilmekle birlikte, postmenopozal kanama için klinik incelemeye göre belirgin bir sağkalım avantajı yoktur.⁽³⁵⁾ Bu nedenle, ultrasonun rolü, muhtemelen daha önceden var olan benign lezyonların incelemesiyle sınırlıdır. Bunun aksine, kolorektal kanser (Lynch 2 sendromu) aile öyküsü nedeniyle ortalamadan daha yüksek oranda endometrial kanser riski taşıyan hastalarda, profilaktik histerektomi ve bilateral salpingo ooferektomi tüm rahim (% 100) kanserlerini önlemektedir.⁽³⁵⁾

2.9. EVRELEME

Malignite tanısı konulduktan sonra evreleme yapılmalıdır. Evreleme esas olarak cerrahi-patolojik evrelemedir. Son hali 2009 yılında FİGO tarafından kabul edilen evreleme sistemi ve 2010 yılında düzenlenen AJCC evreleme sistemidir (Tablo-12). Klinik evreleme sistemi ise 1971 yılında yapılan FİGO klinik evreleme sistemidir .

Tablo 12—FIGO Cerrahi Evreleme 2009 ve 2010 AJCC Evreleme Sistemi ⁽⁵⁾

<i>Primer Tümör (T) (cerrahi-patolojik bulgular)</i>	
<i>TNM</i>	<i>FIGO</i>
<i>Kategorileri</i>	<i>Evreleri</i>
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ (preinvaziv karsinoma)
T1	I Tümör korpus uteriye sınırlıdır
T1a	IA Tümör endometriuma sınırlı veya myometriumun % 50'sinden azına invaze
T1b	IB Myometriumun % 50'sine veya daha fazlasına invaze
T2	II Tümör serviksin stromal bağ dokusuna invaze fakat uterus dışına yayılım yok*
T3a	IIA Tümör seroza ve/veya adneksleri tutmuş (direk yayılım veya

	metastazla)†
T3b	IIIB Vajinal tutulum (direk yayılım veya metastazla) veya parametrial tutulum†
T4	IVA Tümör mesane veya barsak mukozasına yayılmış (büllöz ödem evre 4 olarak kabul edilmek için yetersizdir)
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
<i>TNM</i>	<i>FIGO</i>
<i>Kategorileri</i>	<i>Evreleri</i>
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	IIIC1 Pelvik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı†
N2	IIIC2 Pelvik lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın paraaortik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı†
Uzak Metastaz (M)	
<i>TNM</i>	<i>FIGO</i>
<i>Kategorileri</i>	<i>Evreleri</i>
M0	Uzak metastaz yok
M1	IVB Uzak metastaz var (intraperitoneal hastalık, inguinal lenf nodu metastazı, ya da akciğer, karaciğer veya kemik dahil. Paraaortik lenf nodu, vajina, pelvik seroza veya adneks metastazlar dahil değil)

*Endoservikal glandüler tutulum sadece evre 1 olarak düşünülmelidir, evre 2 değil

†Positif sitoloji ayrıca rapor edilmelidir, evreyi değiştirmez.

FIGO Histolojik Grade

G1 :<5 % nonskuamoz veya nonmorular solid büyüme paterni (iyi diferansiye)

G2 :5-50 % nonskuamoz veya nonmorular solid büyüme paterni (orta derecede diferansiye)

G3 :>50 % nonskuamoz veya nonmorular solid büyüme paterni (zayıf diferansiye veya undiferansiye)

Patolojik grade ile ilgili notlar:

1.Yapısal grade ile uyum göstermeyen belirgin nükleer atipi tümörün grade'ini Grade 3'e yükseltir

2.Seröz, şeffaf hücreli ve miks mezodermal tümörler yüksek risklidir ve Grade 3 olarak kabul edilirler

3.Benign skuamoz bileşenli adenokarsinomlar (skuamoz metaplazi) glandüler komponentin nükleer grade'ine göre derecelendirilirler.

Hastalar genel bir muayenenin ardından rutin Hemogram ve Biyokimya kan tahlili ve akciğer grafisi çekilmelidir. Evre 1 hastalıkta CT, MR rutin değildir. Lokal ileri hastalıkta görüntüleme yapılmalıdır.

2.10. UTERUS KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

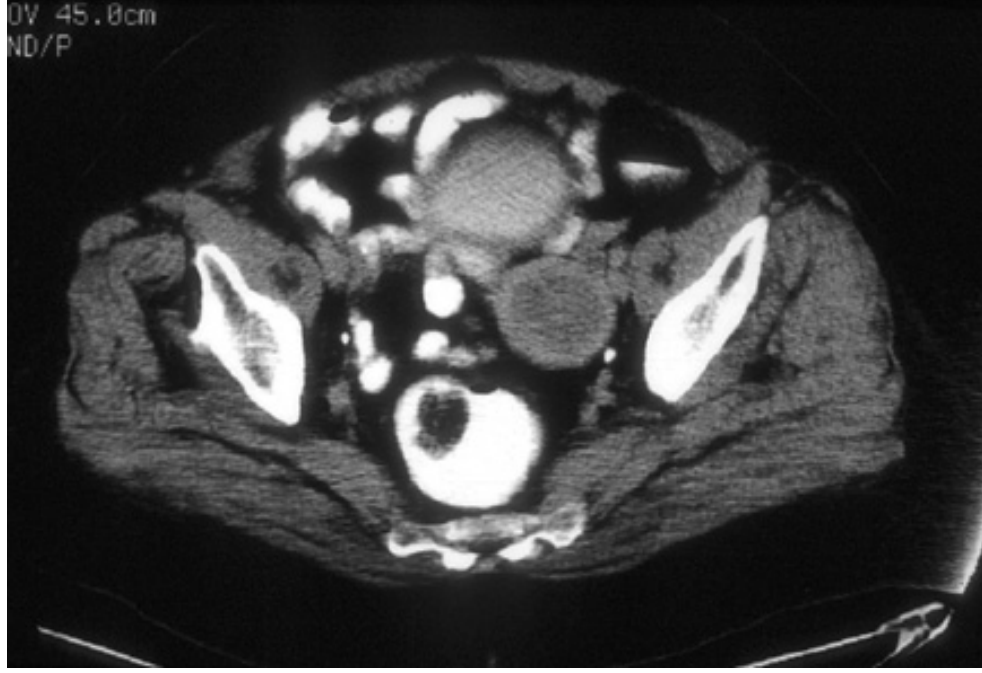
1. Ultrasonografi (US) :

Ultrasonografi jinekolojik organların temel inceleme yöntemi olup basit, ağrısız ve radyasyon etkisi olmayan noninvaziv bir tekniktir. USG yüksek frekanslı ses dalgalarının anatomik yapılardan yansmasıyla görüntü elde edilmesidir. Transvajinal, transabdominal, transperineal ve transrektal olarak uygulanır. Uterusun myometrium dâhil tüm tabakaları, dış konturu, over ile birlikte diğer pelvik ve abdominal organlar incelenebilir. Pelvik kitlelerin orijini ve karakterizasyonu, endometrial ve myometrial lezyonların değerlendirilmesi, pelvik inflamatuvar hastalık, folikülometri, rahim içi araç lokalizasyonunu belirleme ultrasonografinin temel endikasyonlarıdır. Trans vajinal sonografi (TVS) obezite, gaz gölgeleri, uterusun pozisyon anomalileri gibi pelvisin

transabdominal olarak ultrasonografik incelemede kısıtlılığa neden olan etkenleri ortadan kaldırıp, genital organların ayrıntılı değerlendirilmesini sağlar. TVS, endometrium kanserinde myometrial invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ancak uterusun vertikal pozisyonunda veya uterusu multipl leiomyom varlığında myometriumun değerlendirilmesi güçleşmektedir. TVS, endometrium kanserinde parametrial, komşu organ ve pelvik duvar invazyonunu belirlemede uygun bir yöntem değildir. Ultrasonografi uterusun ve overlerin değerlendirilmesinde primer tanı modalitesi olmakla birlikte uterin kavitenin ve fallop tüplerinin incelenmesinde yetersiz kalmaktadır. Sonohisterografi, TVS tetkiki sırasında uterin kavite içerisine serum fizyolojik verilerek intrakaviter patolojilerin değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir. Ancak serum fizyolojik ile yapılan sonohisterografi fallop tüplerinin açıklığını değerlendirmede yetersiz olmaktadır. Günümüzde yeni geliştirilen ekojenik kontrast maddeler kullanılarak sonohisterosalpingografi yapılabilmekte ve tüplerin açıklığı bu yöntemle değerlendirilebilmektedir.^(16,36)

2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) :

BT, sınırlandırılmış X ışınlarının kullanıldığı ve X ışını demetinin incelenen objedeki zayıflamalarının dedektörle ölçülerek, bilgisayar yardımıyla kesitsel görüntü oluşturulması temeline dayalıdır. BT'nin yumuşak doku rezolüsyonu uterusun zonal anatomisini değerlendirmede yeterli değildir. Ancak tüm pelvik yapılar global olarak incelenir. Genelde ileri evre endometrium ve serviks kanserlerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. X ışını ve kontrast madde kullanımı gerektirmesi dezavantajlarıdır. BT, ekstrauterin yayılımı değerlendirmede yararlı olmasına rağmen, uterus zonal anatomisini net değerlendirememesi nedeniyle özellikle atrofik uterusu olan yaşlı kadınlarda myometrial invazyon derinliğini ve servikal uzanımını tespit etmek zordur. Lenf nodu tutulumunu ve lokal ekstrauterin invazyonu göstermede BT'nin yeri kısıtlıdır.⁽¹⁶⁾



Şekil_2: Endometrium kanserli bir olguda BT görüntüsü

3.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), yumuşak doku rezolüsyonu en yüksek görüntüleme yöntemidir. MRG de görüntü oluşturmak için radyo dalgası (RF pulse) ve sinyal kaynağı olarak insan vücudunda özellikle su ve yağ dokusunda bolca bulunan ve en yüksek MR sensitivitesine sahip tek protonlu hidrojen (H+) atomu kullanılır. Yüksek yumuşak doku rezolüsyonu, multiplanar görüntüleme tekniği yani hastanın pozisyonunun değiştirilmeden kesit planının değiştirilebilmesi, X ışını kullanılmaması ve vasküler yapılarıdaki akım dinamikleri hakkında bilgi vermesi MRG nin en büyük avantajlarıdır. MRG pelvik incelemede ideal görüntüleme yöntemi olup uterusun zonal anatomisi rahatlıkla değerlendirilebilir ⁽¹⁶⁾. Pelvik kitlelerin doğrulukla saptanmasında ve jinekolojik kanserlerin evrelendirilmesinde kullanılır.

Uterusun zonal anatomisi en iyi T2 ağırlıklı görüntülerde değerlendirilir. T2 ağırlıklı incelemede uterus korpusunda dört ayrı zona ait sinyal intensitesi izlenmektedir. Bunlar içten dışa sırasıyla endometrium ve endometrial kavitedeki sekresyonun oluşturduğu endometrial bant, junctional zone (JZ), myometrium ve serozadır. Endometrial bant, T2 ağırlıklı incelemede hiperintens görülür. Premenopozal kadınlarda kalınlığı mensesüel siklusun fazına göre 4-13 mm arasında değişir. Postmenopozal kadınlarda ise MRG ile yapılan birkaç çalışmada endometriumun

maksimal kalınlığı hormon tedavisi görmeyen vakalarda 3 mm, hormon replasman tedavisi alan vakalarda ise 4-6 mm olarak gösterilmiştir

MRG internal anatomiği görüntülemek için mükemmel bir tekniktir ⁽¹⁶⁾. Endometrium kanserinin MRG ile değerlendirilmesi, tümörün myometrium ve serviks ile ilişkisini, uterus ile mesane ve rektum ile vajina arasındaki sınırların görülmesini sağlar. Ayrıca lenf nodları saptanabilir. Küçük endometrial tümörün MRG'deki sinyal yoğunluğu normal endometriuma benzer ve tümörün görüntülenmesindeki doğruluk kısıtlanır. Küçük tümörlü hastalarda en yaygın MRG bulgusu, tümöre bağılı olarak endometrial kavitede genişleme ve sıvı birikimidir. Fokal bir kitlenin T2 ağırlıklı görüntüsü, submukozal dejenere leiomyom, adenomatöz hiperplazi ve kavite içindeki pıhtıların verdiği görüntülere benzer. Gadolinyum - DTPA verilmesiyle tümör ile normal endometrium arasındaki kontrast belirginleşir ve küçük tümörleri ayırt etmek mümkün olur. Gadolinyum - DTPA verilmesiyle tümörün büyüklüğü hakkında bilgi edinilmekle beraber, tümörün nekrozdan ve uterusun genişlemesine sebep olan retansiyone sıvıdan da ayırımı mümkün olur. MRG'de myometrial invazyonun en güvenilir bulgusu, junctional zonda gözlenen kesintidir. Junctional zon, postmenopozal kadınlarda her zaman görülemeyebilir. Böyle hastalarda, myometriumda görülen fokal bir inceltme veya tümör - myometrium aralığının düzensizliği myometrial invazyonun bir belirtisidir. Evre I endometrium kanserinde tümör uterin korpusta sınırlıdır ve myometrial invazyonun derecesine göre 2 alt gruba ayrılır. Tümör, sadece endometriumda sınırlı ise junctional zon korunmuştur. Myometrial invazyon, myometriumun yarısından daha az ise; myometriumun iç yarısında artmış sinyal yoğunluğu ve/veya endometrium- myometrium arasında düzensizleşme ile junctional zonda bozulma görülecektir. Myometrial invazyon, myometriumun yarısından fazla ise myometriumun dış yarısında, normal myometriuma göre yüksek sinyal yoğunluğu saptanacaktır. Evre II endometrium kanserinde servikal tutulum vardır ve MRG servikal tutulumu kolaylıkla tespit eder. Evre III - IV 'de görülen ektrauterin yayılımı saptamada da MRG yararlıdır. MRG ile lenf nodu tutulumu da saptanabilir, ancak malignite –hiperplazi ayırımı yapılamaz.

Myometrial İnvazyonun Hesaplanması; myometrial invazyonun miktarı, lümeninden, tümör - myometrium bileşkesine kadar olan uzunluğun, tüm myometrium

kalınlığına bölünmesiyle elde edilir. Bu oran % 50'den az ise invazyon yüzeysel, fazla ise derindir.⁽¹⁶⁾

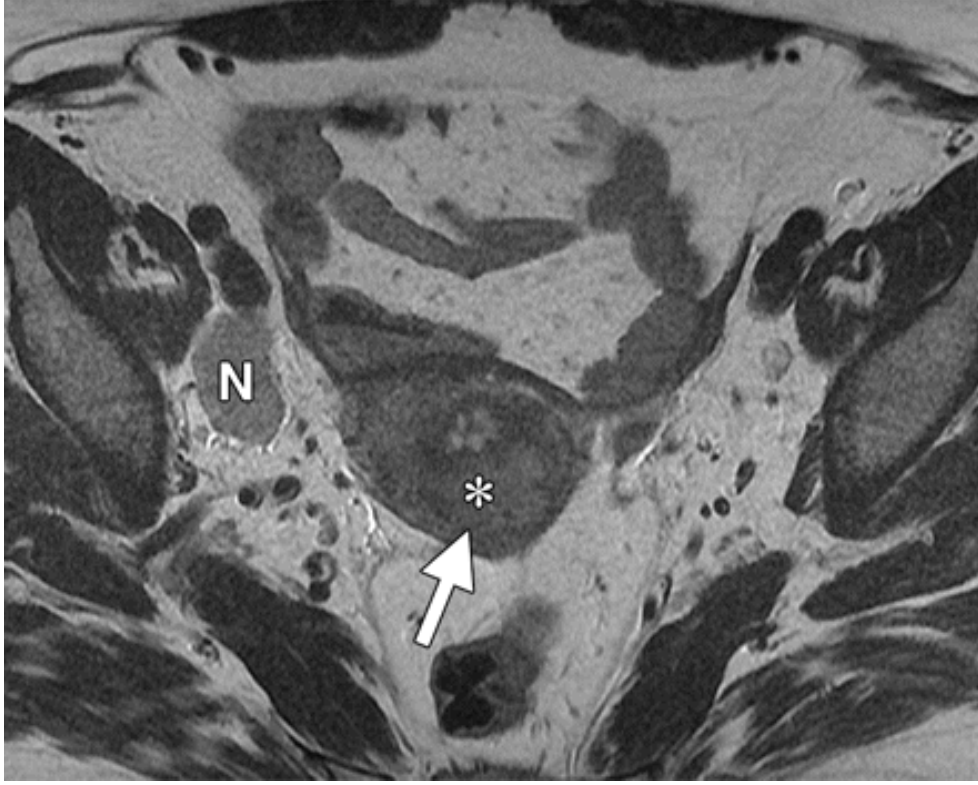
MRG 'ın, BT'ye göre daha az invaziv olması, radyoaktif dalga içermemesi ve endometrium kanserinde lenf nodu pozitifliği ve parametrial tutulumu belirlemede daha yüksek sensitivite oranları nedeniyle preoperatif kullanımının önemli olduğu, fakat pahalı bir tetkik olması nedeniyle de MRG çekilmesinde seçici davranılması gerekmektedir. Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında endometrium kanserli hastalar için BT ve MRG tetkiklerinin karşılaştırılması tablo-14'de görülmektedir.⁽³⁷⁾

Tablo_13: Endometrium kanserli hastalar (n=21) için parametrium ve lenf nodu tutulumu değerlendirmesinde BT ve MRG tetkiklerin belirleyici değerleri⁽³⁷⁾

	CT Sens.(%)	MR Sens.(%)	CT Spes.(%)	MR Spes.(%)	CT PPD(%)	MR PPD(%)	CT NPD(%)	MR NPD(%)
Parametrium	16	33	100	77	100	25	75	88
Parametrial								
LN	16	60	100	88	100	60	75	88
Eksternal								
iliak LN	13	88	100	92	100	88	65	92
İnternal								
iliak-	13	88	92	84	100	77	63	91
obturatuar								
LN	_*	75	88	88	_*	60	78	93
Common								
iliak LN	_*	66	88	94	_*	66	84	94
Paraaortik	25	75	88	88	83	75	60	88
LN								
Toplam LN								

*lenf nodu pozitifliği saptanmadı

PPD: Pozitif prediktif değer , NPD: Negatif prediktif değer



Şekil_3: Endometrium kanserli olguda MR görüntüsü

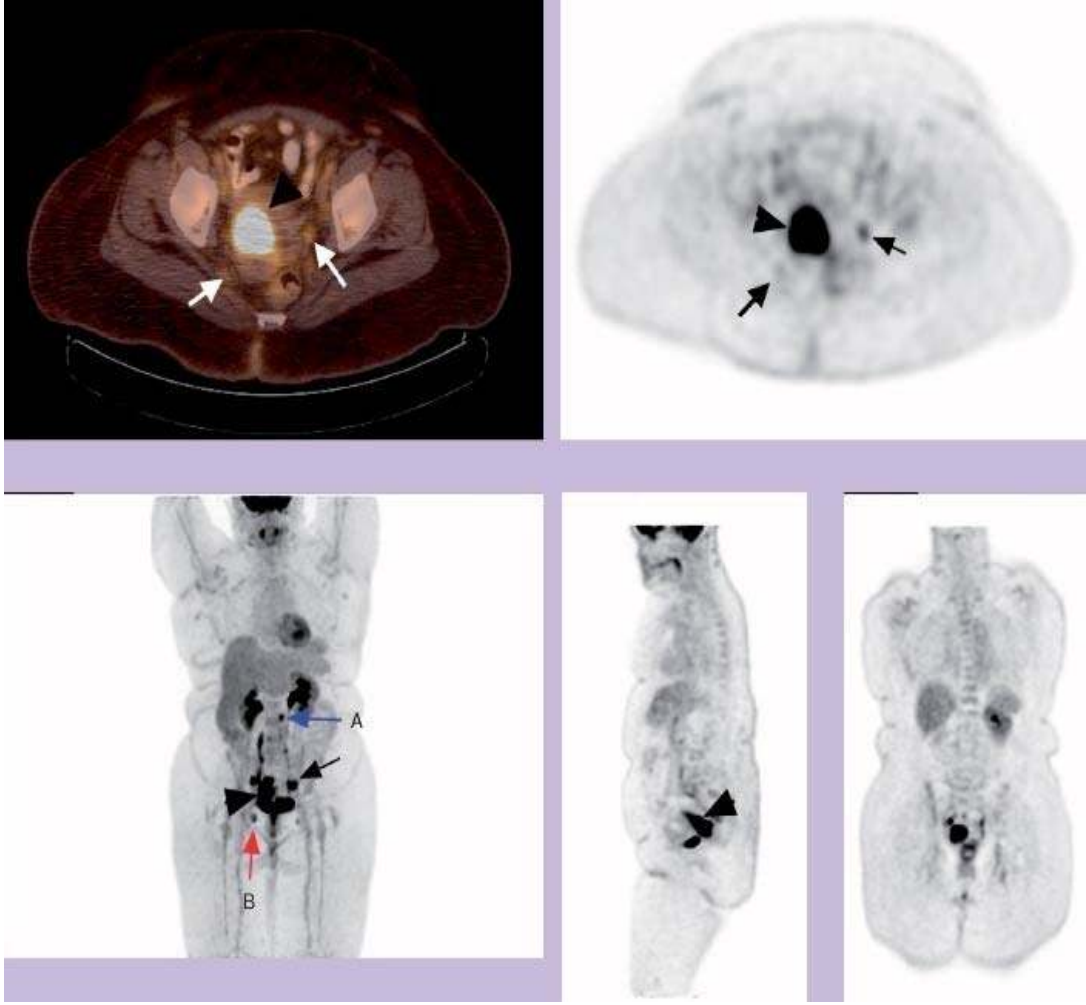
4.PET/BT:

F18-Fluorodeoksiglukoz kullanılarak yapılan Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) ve BT entegre edilmiş PET (PET/BT) ile fonksiyonel görüntüleme son zamanlarda jinekolojik malignitelerin her bir adımında potansiyel rolü giderek artmaktadır.

Evre I-II uterus kanserinde görüntüleme tekniklerinin kullanımı kısıtlıdır. Evre IA ve IB tümörlerde MR ve BT’de tümör henüz görülmediği için imajlarda görüntülenemeyebilir. Ancak T2 ağırlıklı MR görüntülerinde junctional zon uzanımı görülebilir. Evre IIA ve IIB de tümörün parametrial invazyonu özellikle T2 ağırlıklı ve kontrastlı T1 ağırlıklı MR imajlarında değerlendirilebilir ⁽³⁷⁾. BT de korpus tümörü diffüz veya fokal anormal kalınlaşma şeklinde görülür. Kontrast ile normal myometriyum ayırt edilebilir. Servikte düzensiz kalınlaşma varsa servikal invazyondan şüphe edilir. PET görüntülerinde BT’ye katkı olarak artmış FDG tutulumunun gözlenmesi malignite açısından destekleyici olabilir.

Evre III-IV uterus kanserlerinde literatürde FDG-PET'in kullanımı ile ilgili yayınlanmış çalışma sayısı azdır. Bu grup hastaların çoğunluğunda evreleme ve tedavi için histerektomi uygulanmakta bu sebeple görüntüleme tekniklerine ihtiyaç kalmamaktadır. Buna karşın PET/BT ile konvansiyonel görüntüleme yöntemleri kıyaslandığında, PET/BT patolojik lenf nodu tespitinde ve tüm vücut görüntü imkânı sağlaması nedeniyle uzak metastaz odaklarını görüntülemeye daha avantajlıdır. Grisaru ve ark.nın⁽³⁸⁾ yaptıkları bir çalışmada BT, MR ve USG gibi standart görüntüleme yöntemleri patolojik lenf nodu tespitinde % 72 başarı gösterebilirken, PET patolojik lenf nodlarının tümünü gösterebilmiştir.

Tedavi yetersizliği genellikle ilk 3 yılda, % 53 oranında lokal nüks şeklinde görülür. Vajinal kafa uzanım yaygındır ve klinik muayene ile kolaylıkla tespit edilir. Ca-125 seviyesinde yükselme nüks açısından anlamlıdır. BT ve MR gibi anatomik görüntüleme yöntemleri, cerrahi veya Radyoterapi'nin neden olduğu fibrotik dokuyu nüks veya rezidü dokudan ayırmakta yetersiz kalabilmektedir. Zaman zaman tümör nüksü başlangıçtaki yayılım paternine uymayabilir. Nüks genellikle uzak metastaz veya atipik lokalizasyonlarda görülebilir. Bu nedenle tüm vücut görüntüleme imkânının olmasından ve nüks veya metastatik endometrium kanserinin FDG affinitesinin yüksek olmasından dolayı FDG-PET/BT yeniden evrelemede güvenle kullanılabilir. Özellikle fibrotik doku tümör ayırımında diğer görüntüleme tekniklerine göre daha üstündür. PET'in düşük uzaysal rezolüsyonu BT görüntüleri ile kompanse edilebilmektedir. Ayrıca PET/BT biyopsi yerinin belirlenmesinde ve Radyoterapi planlanmasında da önemli katkı sağlar. Bazen PET/BT taramalarında insidental olarak 2.tümör odağı da tespit edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda duyarlılık % 100, özgüllük % 94, doğruluk % 92, PPD % 100, NPD % 97 bulunmuş buna ek olarak PET/BT'nin tedavi planını % 22 oranında değiştirdiği tespit edilmiştir.^(39,40) Tedavi cevabının belirlenmesi ile ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.



Şekil_4: Endometrium Kanseri Bir Olguda PET/BT Görüntüsü

2.11. TEDAVİ

CERRAHİ:

Endometrium kanserinin ana tedavisi cerrahidir.⁽²⁾ Cerrahi değerlendirme ekspolarasyonla başlar, asit örnekleme için sıvı alma, inspeksiyon ve pelvik, abdominal organların palpasyonu ile devam eder. Standart cerrahi prosedür total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi (TAH-BSO) dir.^(2,6,7) Gros servikal tutulumu olan hastalarda yani makroskopik evre 2 hastalarda radikal histerektomi yapılabilir.⁽⁶⁾ Radikal histerektomi potansiyel parametrial hastalığı temizleyebilir ama TAH-BSO ve pelvik radyoterapiden daha fazla sağkalım avantajı

sağladığı gösterilememiştir. Sartori ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 203 evre 2 endometrium kanserli hasta basit histerektomi ve radikal histerektomi gruplarına ayrılmış. 5 yıllık sağkalım basit histerektomide % 79, radikal histerektomi yapılan hastalarda % 94 olarak 10 yıllık sağkalım ise basit histerektomide % 74 ve radikal histerektomi grubunda % 94 olarak tespit edilmiştir.⁽⁶⁾ Türkiye’den Ayhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastalar basit histerektomi, adjuvan Radyoterapi ve radikal histerektomi gruplarına ayrılmış. 5 yıllık hastalıksız sağkalım basit histerektomi + radyoterapi kolunda % 81 iken radikal histerektomi kolunda % 83; genel sağkalım sırasıyla % 85 ve % 90 olarak değerlendirilmiştir. Sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.⁽⁷⁾

Son yıllarda standart cerrahi yaklaşım olan laparotominin yerine laparoskopik evreleme ve laparoskopik vajinal histerektomi giderek artan şekilde kullanılmaktadır.⁽⁴¹⁾ Laparoskopinin avantajı kısa hastanede kalış süresi, kısa iyileşme süresi ve cerrahi morbiditede azalmadır. Dezavantajları ise operasyonun uzun sürmesi ve klavuz tel vasıtasıyla tümör ekilimidir.⁽⁴²⁾ Robot destekli laparoskopik histerektomi, özellikle obez hasta grubunda dramatik bir artış göstermiştir ve anlamlı şekilde daha düşük perioperatif komplikasyonla sonuçlanmıştır (% 4’ e karşılık % 21, p=0.007) ^(43,44)

Pelvik ve paraaortik lenfadenektominin veya lenf nodu örnekleme olduğu oldukça tartışmalı bir konudur. Lenfadenektomi yapılan hastalarda pelvik lenf nodu tutulum oranı % 5-18 arasında değişmektedir. Pelvik ya da paraaortik lenf nodu tutulumunda ise kötü prognoz ortaya çıkmakta ve 5 yıllık sağkalım % 44-52 civarında olmaktadır. Creasman’ın klasik çalışmasında endometrium kanserinde histolojik olarak grade 1 hastalarda myometrial invazyon olmadığında pelvik paraaortik lenf nodu tutulumu gözlenmemiştir, yine grade 1 olan fakat iç 1/3 myometrial invazyon görülen vakalarda % 3 oranında pelvik lenf nodu tutulumu, % 1 oranında ise paraaortik lenfnodu tutulumu gözlenmiştir. Grade 3 dış myometrial invazyonu olan hastalarda ise pelvik lenf nodu tutulumu % 34 iken paraaortik lenf nodları için bu oran % 24’e kadar çıkabilmektedir.⁽⁴⁵⁾ (Tablo-15) Yine 1940’lı yıllarda yapılan nekropsi çalışmalarında paraaortik tutulum olmaksızın uzak metastazların varlığı gösterilmiştir ve az da olsa hematojen ve peritoneal yayılımın da olduğunu ortaya konmuştur.

Tablo_14: Lenf Nodu Metastazı Risk Faktörleri ^(2,45)

Risk Düzeyi	Lenf Nodu Metastazı	
	Pelvik Nodlar(%)	Aortik Nodlar (%)
Bütün Klinik Stage 1		
<i>Düşük risk</i>		
Grade 1, sadece endometrium, intraperitoneal hastalık yok	0	0
<i>Orta risk</i>		
Intraperitoneal hastalık yok		
İç orta invazyon veya grade 2 veya 3	3	2
Her iki faktör	6	2
<i>Yüksek risk</i>		
Derin invazyon	18	15
Intraperitoneal hastalık	33	8
Gross Extrauterin Hastalık Yok		
<i>Düşük risk</i>		
İnvazyon yok veya Grade1 ile birlikte invazyon*	<5	<2
<i>Orta risk</i>		
Tüm Diğer	5-10	<5
<i>Yüksek risk</i>		
Grade 3, dış %33 invazyon	>10	>10

*Seröz veya clear cell histoloji hariç

Daha önce de bahsedildiği gibi lenf nodu diseksiyonu günümüzde hala tartışmalı konular arasındadır. Yukarıda sayılan özellikler bize hastayla ilgili fikir verebilir. Histerektomiye lenfadenektominin eklenmesi uzamış operasyon süresi, ödem (% 5-10), lenfokist (semptomatik % 5-7), derin ven trombozunda artış (% 2), ince barsak obstrüksiyonu (% 5 'e kadar), artmış kan kaybı ve yüksek transfüzyon oranı (% 5-10) gibi yan etkileri beraberinde getirir.⁽⁴⁶⁾

Lenfadenektomi ile ilgili üç fikir mevcuttur; ilk görüşte sonuçtan bağımsız bütün hastalara lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekliliği savunulmaktadır. İkinci görüşte erken evre kanser için risk faktörlerine göre evrelemenin gerek olmadığı düşünülmektedir. Pek çok jinekolog onkolog ise bu iki uç fikirden (lenf nodu diseksiyonunun hiç yapılmaması ya da her hastaya yapılması) farklı olarak erken evrede yüksek risk grubu hastalara lenf nodu diseksiyonu yapmaktayken, düşük risk grubundaki hastalara ise lenf nodu diseksiyonu yapmamaktadırlar. Bu konunun tartışmalı olması nedeniyle genel pratikte de farklılıklar gözlenmektedir. Amerika'da jinekolog onkologlar arasında yapılan bir anket çalışmasında cerrahların % 60'ı rutin pelvik paraaortik lenfadenektomi yaparken, % 27 cerrah ise pelvik lenfadenektomi yapmakta ve paraaortik diseksiyonu ise bazen uygulamaktadır. Yüz de otuz beş cerrah evre 1 grade 1 kanserleri rutin evrelediklerini ifade etmişlerdir. Frozen incelemeyi % 31 cerrah rutin kullanırken % 53 cerrah hiç kullanmamaktadır. Yine aynı çalışmada lenfadenektominin üst sınırı sorulduğunda cerrahların % 50'si inferior mezenterik arterin üstüne çıkmazken, ancak % 11'i diseksiyonu renal ven hizasına kadar yapmaktadır. Görüldüğü gibi lenfadenektominin yapılıp yapılmaması, yapılacaksa risk faktörlerinin kullanılıp kullanılmayacağı, yapıldığında ise cerrahinin sınırları açısından cerrahlarda farklı uygulamalar mevcuttur.⁽⁴⁷⁾

Endometrium kanserinde evreleme için bir başka yaklaşım da hastaları risk gruplarına göre ayırmak ve düşük risk grubundaki hastalarda evreleme yapmamaktır. Ayrıca yüksek risk grubu hastalara da postoperatif dönemde adjuvan tedavi verilerek lokal rekürrensin kontrolü sağlanacaktır. Yüksek riskli hastalarda %20'den daha fazla bir oranda nodal tutulum olduğu rapor edilmiştir. Cerrahi evreleme sonrası saptanan lenf nodu pozitifliğinde adjuvan pelvik ya da genişletilmiş saha radyoterapisiyle iyi sonuçlar elde edilmiştir. İlk olarak GOG (gynecologic oncology group) 33 çalışmasında risk grupları belirlenmiştir. Yüksek riskli grup, orta ya da dış 1/3 (derin) myometrial

invazyon, yüksek grade (grade 2-3), lenfovasküler saha invazyonu (LVSI), ileri yaş, servikal, adneksiyal tutulum olarak belirlenmiştir. GOG 99 çalışmasında ise hastalar düşük ve yüksek riskli gruba ayrılmaktadır. Yüksek risk yaş, grade (2-3), LVSI, derin myometrial invazyon (1/3'ten fazla) olarak belirlenmiştir. Yetmiş yaşından büyük ve bir risk faktör varlığı, elli yaşından büyük ve iki risk faktörü ya da yaştan bağımsız üç risk faktörü, yüksek riskli grubu oluşturmaktadır.⁽⁴⁸⁾ (Tablo-21) Mariani'nin yaptığı çalışmada 2 cm'den küçük, derin myometrial invazyonun 1/2'den az olduğu, grade 1,2 vakalarda lenfnodu tutulumu saptanmamıştır ve bu vakalarda lenfadenektominin yapılma- ması gerektiği savunulmuştur.⁽⁴⁹⁾

Tablo_15: GOG–99 Çalışmasına Göre Risk Grupları ⁽⁴⁸⁾

Risk Faktörleri	Yüksek-intermediate risk grubu
-Yaş:<50 vb <70 vb >70	.Yaş ≥70 ve 1 diğer faktör
-Grade: grade 1 ve 2, 3	.Yaş ≥50 ve 2 diğer faktör
-İnvazyon derinliği: iç 2/3 veya dış 1/3	.Herhangi yaş ve tüm diğer faktörler
-LVI:var-yok	

Her ne kadar endometrium kanserinde klasik evrelemenin parçası olan lenf nodu disseksiyonu rutin olarak yapılsa da, lenfadenektominin tedavi edici etkisi ya da sağkalıma etkisi gösterilememiştir.⁽⁵⁰⁾ Erken evre endometrium kanserinde özellikle düşük risk grubunda prognozun çok iyi olması nedeniyle ve çoğunda % 2'den az lenf nodu tutulumu gösterilmesinden dolayı lenfadenektominin rolü sınırlıdır. Bu konudaki retrospektif serilerden en büyüğü Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada 12.333 hastaya evreleme cerrahisi yapılırken, 27.063 hastaya lenfadenektomi yapılmamıştır. Nihai patolojisi evre1 grade1,2 olan hastalarda iki grupta sağkalım oranları arasında fark yokken, evre 1'den ileri hastalıkta ya da evreden bağımsız grade 3 olgularda sağkalım evreleme yapılan hastalarda daha uzun olmaktadır.⁽⁵¹⁾ Japonya'da yapılan bir diğer çalışmada ise (SEPAL çalışması [Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer]) paraaortik lenfadenektominin yeri araştırılmıştır. Hastalar risk gruplarına göre ayrıldığında orta ve yüksek riskli grupta paraaortik lenfadenektomi yapılan grupta sağkalım daha yüksekken düşük riskli grupta

fark gözlenmemiştir.⁽⁵²⁾ Ayhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preoperatif kanser tanısı olmayan ve histerektomi sonrası nihai patolojide kanser tanısı alan hastalar (inkomplet cerrahi) iki grupta incelenmiştir (lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan grup), iki grup arasında rekürrens, sağkalım, hastalıksız sağkalım açısından fark gözlenmemiştir, hasta grubunun büyük çoğunluğu erken evre hastalardan oluşmaktadır.⁽⁵³⁾

Özellikle bu konuda son zamanlarda yapılan 2 randomize kontrollü çalışma lenf nodu disseksiyonu için yaygın görüşü sarsmıştır. İlk çalışmada Panicci ve arkadaşları hastaları iki kola randomize etmiştir, ilki standard cerrahi + sistemik pelvik lenfadenektomi ve ikinci grup ise lenfadenektominin yapılmadığı standard cerrahi gruptur. Çalışmaya 31 merkezden 10 yılı aşkın sürede 514 hasta dahil edilmiştir. Lenfadenektomi grubunda paraaortik lenf nodu disseksiyonu cerrahın tercihine bırakılmıştır ve bu kolda ortalama 30 lenf nodu disseksiyonu çıkarılmıştır. Kontrol grubunda sadece 1cm'i aşan büyük lenf nodlarının çıkarılmasına izin verilmiştir. Ortalama 49 aylık takipte relaps ve ölüm için oranlar iki grupta da benzerdir. Operasyon süresi lenfadenektomi grubunda daha uzun, erken/geç postoperatif komplikasyonlar, lenfödem, lenfokist gelişimi yine lenfadenektomi grubunda daha çoktur. Çalışmanın eksik yönleri ise paraaortik lenfadenektominin yapılmamış olması, rekürrens analizlerinin çalışmada yer almaması ve hastaların büyük çoğunluğunun (% 86,7) erken evre olmasıdır ⁽⁵⁴⁾. İkibin dokuz yılında ASTEC çalışması yayınlanmıştır (adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer). Çalışmada 4 ülkede 7 yılı aşkın sürede 85 merkez yer almıştır. Klinik olarak evre I ve II 1.408 hasta standart cerrahi ya da lenfadenektomi kollarına ayrılmıştır. Yedi yüz dört hastaya TAH-BSO –Lenfadenektomi, 704 hastaya ise sadece TAH-BSO yapıldı. Standart cerrahi paraaortik lenf nodu palpasyonu ve şüpheli nodların çıkarılmasını içermektedir. Postoperatif tedavi düşük riskli erken ya da ilerlemiş hastalık olarak standardize edilmemiştir fakat orta ve yüksek riskli hastaların yarısı eksternal beam Radyoterapi ve Brakiterapi yarısında sadece Brakiterapi alacak şekilde randomize edilmiştir. Otuz yedi aylık takip sonrasında tüm sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında fark bulunamamıştır. Üç yıllık overall survival TAH-BSO grubunda % 89 iken TAH-BSO-Lenfadenektomi grubunda % 88 olarak görülmüştür. Hastalık ya da tedaviye bağlı ölümlerde standart cerrahi grubu diğer gruba göre daha avantajlı görünmektedir. Ayrıca

cerrahi komplikasyon oranı lenfadenektomi grubunda daha çok oranda rapor edilmiştir. ASTEC çalışmasının sonucu olarak cerrahi evrele me adjuvan terapiyi direk olarak yönlendirinceye kadar klinik olarak evre I olan endometrium kanserli hastalarda klinik çalışmalar harici rutin sistemik pelvik lenfadenektomi önerilmemektedir. ASTEC çalışmasının takip süresinin kısa olması, sistematik yerine selektif pelvik lenf nodu disseksiyonu yapılması ve hastaların bir kısmında (% 35) 9 ya da daha az lenf nodu çıkarılması gibi sınırlamaları bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda sağkalım artmaktadır. Bir başka konu da bu çalışmada paraaortik lenfnodu disseksiyonunun yapılmamasıdır, pelvik lenf nodu pozitifliğinde % 67'ye kadar çıkan oranlarda paraaortik lenf nodu tutulumu saptanmıştır.⁽⁵⁵⁾ Sonuç olarak limitasyonları olsa da bu iki çalışmada düşük riskli hastalarda lenfadenektomi nin sınırlı yararı olması ve sağ kalımda değişiklik sağlamaması yönünde bulgular mevcuttur.

İdeal olarak preoperatif olarak lenf nodu durumunu ve ekstrauterin tutulum durumunu belirleyecek non invaziv testlerin olması gerekmektedir, fakat kesin tanı veren testlerin elde olmaması nedeniyle geriye tek seçenek olarak pratik olarak hastalığın yaygınlığını saptamak için cerrahi evreleme kalmaktadır. Hastaları lenfadenektominin morbiditesinden korumanın bir yolu da preoperatif ya da intraoperatif değerlendirmelerle risk gruplarını belirleyerek düşük risk grubundaki hastalara lenfadenektomi yapılmamasıdır. Daha önceden de belirtildiği gibi düşük risk grubunda lenf nodu tutulumu göz ardı edilebilecek kadar az olduğundan bu hastalar daha konservatif cerrahiyle tedavi olabilirler. Ancak bu yolla preoperatif ve intra- operatif tanımlarla nihai patoloji sonucu korele olmalıdır. Taşkiran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfadenektomi yapılan 461 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Evre I hastalık % 70 hastada saptanmıştır, % 12 hastada ise lenf nodu tutulumu izlenmiştir. Lenf nodu tutulumu olan vakalarda, derin myometrial invazyon, LVSI pozitifliği, servikal yayılım ve pozitif sitoloji incelenmiştir ve bu kriterlerin en az birinde bir vaka hariç tüm vakalarda pozitiflik saptanmıştır. Preoperatif ve intraoperatif bulguların varlığında bu hastaların lenfadenektomi kararı yönlendirildiğinde % 40 hasta lenfadenektomiden korunmuş olacaktır.⁽⁵⁶⁾ Yine benzer bir çalışmada 335 klinik evre I hasta retrospektif olarak incelendiğinde hastalar risk faktörlerine göre sınıflandırıldığı zaman (grade, myometrial invazyon, yaş) risk faktörlerine sahip olmayan hastaların

hiçbirinde lenf nodu tutulumu izlenmemiştir.⁽³⁹⁾ Tanaka ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 101 hastaya renal ven hizasını içine alan sistemik lenfadenektomi uygulanmıştır. Common iliak ve eksternal iliak lenf nodu pozitifliğinde paraaortik lenf nodu tutulumu için sensitivite % 90 iken, obturator lenf nodu pozitifliğinde ise paraaortik lenf nodu tutulumu için sensitivite % 63'te kalmaktadır. Bu bulgularla paraaortik lenfadenektominin intraoperatif lenf nodu frozen incelemesine göre yapılması önerilmektedir.⁽⁵⁸⁾ Bu konuda dikkat edilmesi gereken önemli bir noktada preoperatif ve intraoperatif değerlendirmenin yanlış olma olasılıklarıdır. Histolojik grade için frozen analizde % 68-95, myometrial invazyon için % 72-95 arası doğruluk veren seriler mevcuttur. Intra- operatif IB grade 2 olduğu düşünülen vakaların % 30'u, IB grade 1 olduğu düşünülen vakaların ise % 41'e varan oranlarda histolojik grade ve myometrial invazyon derecesinin arttığını bildirilen yayınlar mevcuttur. Ben-Sachar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nihai patolojide grade artışı % 18 vakada, evrede artış % 19 hastada, LN pozitifliği ise % 3.9 vakada izlenmiştir. Neubauer'in ve Yoon'un serilerinde ise bu oranlar grade için %25, % 6.8; evre için % 9, % 12.9 ;lenf nodu tutulumu için ise % 5.4 ve % 4.6 olarak rapor edilmiştir.^(59,60,61) Bernardi'nin yaptığı diğer bir çalışmada preoperatif ve intraoperatif olarak grade I olan hastaların önemli bir kısmında grade nihai patolojide artmıştır. Her ne kadar bu hastalarda ilerlemiş hastalık tanısı konmuş olsa ve yüksek riskli hastaların adjuvan tedavisi şekillendirilebilse de lenfadenektomi yapılan hastalarda sağkalımda değişiklik saptanmamıştır.⁽⁶²⁾

Sonuç olarak endometrium kanserli birçok hastanın erken evrede tanı alması, erken evrede yapılan lenfadenektominin literatürdeki çalışmalar ışığında tedavi edici değerinin olmaması, sağ kalımı arttırmaması nedeniyle klinik çalışmalar dışında düşük riskli olan hastalara pelvik paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılmaması mevcut verilerle en doğru karar olacaktır.⁽⁶³⁾

Sentinel lenf nodu örnekleme lenfadenektomiye bir alternatif olabilir. Sentinel nod çalışmalarının erken sonuçları kombine radyokolloid ve mavi mürekkep kullanımının % 82-94 oranında sentinel nod tespiti yaptığını göstermektedir.⁽⁶⁴⁾

2.11.1. ERKEN EVRE ENDOMETRİUM KANSERİNDE TEDAVİ

TAH-BSO ana tedavidir. FIGO evre 1 ve 2 tümörler oldukça kürabl tümörlerdir. Hertürl sağkalım sırasıyla % 75-85 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım % 65-80 arasındadır.

ADJUVAN RADYOTERAPİ

Dış myometrial invazyon ve grade 3 histolojiye sahip tüm hastalarda radyoterapi endikasyonu mevcuttur. Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma (PORTEC) çalışmasında evre 1 endometrium kanserli (G1 % 50'den fazla invazyon, G2 herhangi myometrial invazyon ve G3 % 50'den az invazyon) hastalar TAH-BSO sonrası gözlem veya adjuvan pelvik radyoterapi kollarına randomize edildi. Adjuvan radyoterapi alan kolda 5 yıllık rekürrens oranları % 4 iken izlem kolunda % 14 olarak tespit edildi. Buna karşılık genel sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sonraki raporlarda 8 yıllık genel sağkalım oranları radyoterapi kolunda % 77, izlem kolunda % 71 olarak raporlandı. Yerel ve bölgesel tekrarlama açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak radyoterapi kolunda daha iyiydi.⁽⁶⁵⁾ Gynecologic Oncology Group (GOG) çalışmasında da benzer bulgular bulundu. (Tablo-22)

Tablo_16: PORTEC ve GOG-99 Çalışmalarında Risk Gruplarının Karşılaştırılması ⁽²⁾

Risk Düzeyi	PORTEC	GOG-99
Risk Faktörleri		
-Yaş	≤60 vs. >60	≤50 vs. ≤70 vs. >70
-Grade	Grade1-2 vs. 3	Grade 1 vs.2-3
-Derin invazyon	≤% 50 vs. >% 50	≤% 66 vs. >% 66
-LVSI		Var - yok
-Yüksek risk grubu	3 faktörün en az 2 si	.Yaş ≥70 ve 1 diğer faktör .Yaş ≥50 ve 2 diğer faktör .Herhangi yaş ve 3 faktör
-Yüksek risk grubu için sonuçlar	10 yıllık yerel-bölgesel yineleme RT:% 5 ETY:% 23 Röl. Risk:0,22 GOG yüksek risk kriterlerine göre RT:% 8 ETY:% 22 Röl. Risk:0,36	4 yıllık yerel-bölgesel yineleme RT:% 13 ETY:% 27 Röl. Risk:0,48 4 yıllık izole relaps RT:% 5 ETY:% 13 Röl. Risk:0,38

RT; Radyoterapi, ETY; Ek tedavi yok

Postoperatif radyoterapi genelde günlük doz 1,8 Gy olacak şekilde 45-50,4 Gy uygulanır. Genellikle 4 alan şeklinde 8-10 MV foton kullanılır. Standart alanlar L5-S1 aralığından obturatuvar foramenlerin altına kadardır.⁽⁶⁶⁾

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) adjuvan tedavide yapılabiliyorsa uygulanmalıdır. İnce barsaklar, rektum, kemik iliği gibi kritik organlar daha iyi korunmakta ve hedef hacmimiz daha iyi bir doz dağılımına sahip olmaktadır.

Vajinal-Kubbe Brakiterapisi:

Pelvik lenf nodu tutulumu cerrahi olarak dışlandıysa veya risk azsa eksternal Radyoterapi'nin yerini Brakiterapi alabilir. Brakiterapi silindirik aplikatörler kullanılarak düşük dozoranında (LDR) veya yüksek doz oranında (HDR) şeklinde uygulanabilir. HDR ile 3 fraksiyonda 21 Gy ve 5 fraksiyonda 25 Gy en çok kullanılan tedavi şemalarıdır.

ADJUVAN KEMOTERAPİ

Erken evre endometrium kanserinde agresif histolojik alttipler (papiller seröz ve clear cell karsinomlar) hariç kemoterapi önerilmemektedir.

MEDİKAL İNOPERABL HASTALIKTA TEDAVİ

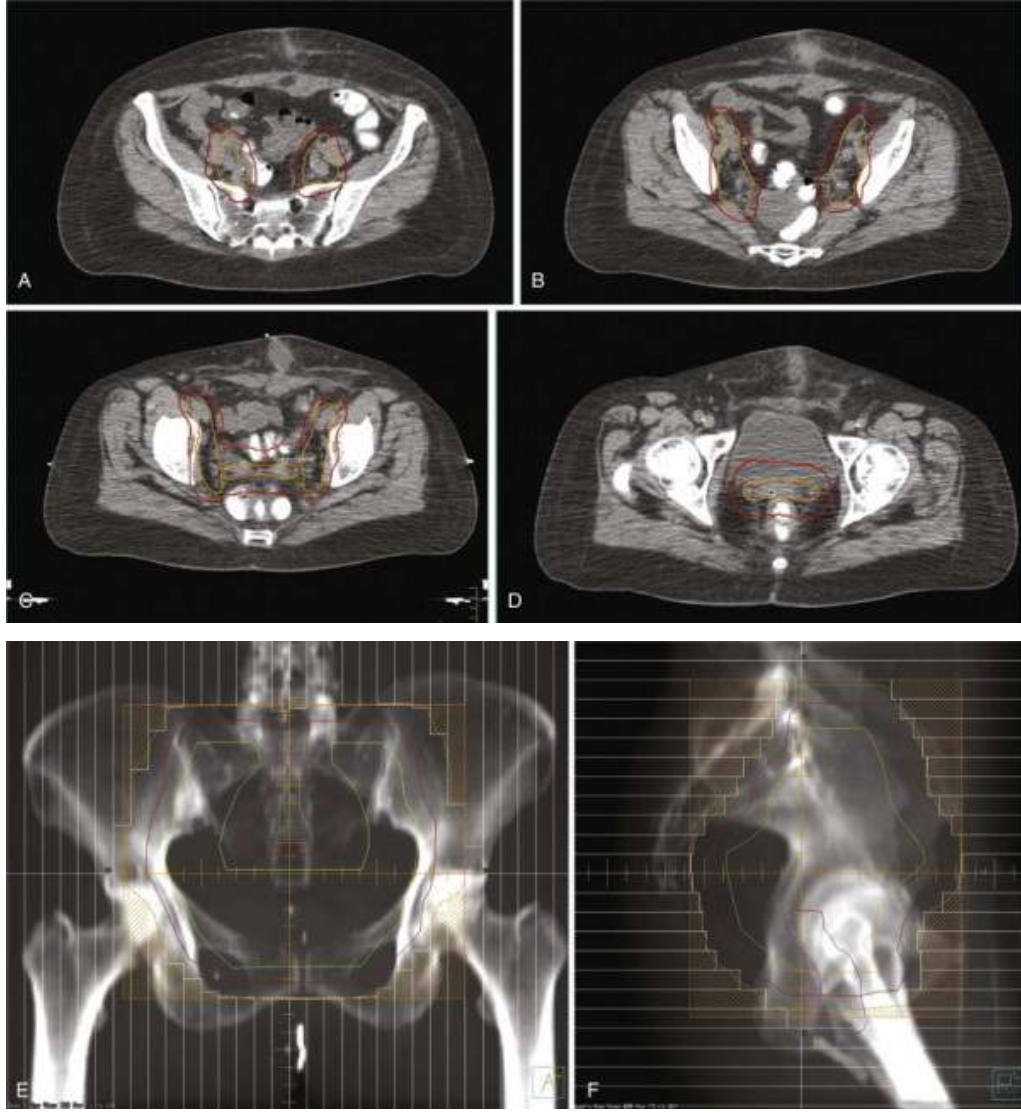
Definitif eksternal Radyoterapi ve intrakaviter brakiterapi uygulanmalıdır. Fishman ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada 5 yıllık kansere özel sağkalım % 80-85 olarak tespit edilmiştir.⁽⁶⁷⁾

2.11.2. LOKAL İLERİ ENDOMETRİUM KANSERİNDE TEDAVİ

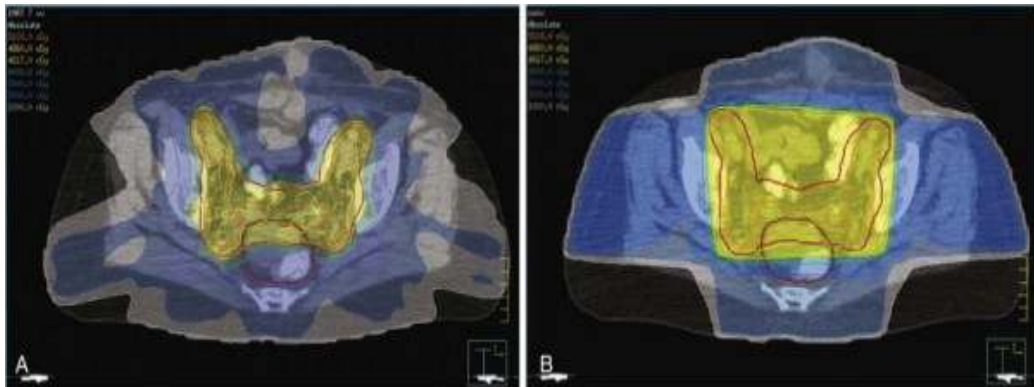
Evre 3-4A hastalık lokal ileri hastalık olarak adlandırılır. Postoperatif pelvik radyoterapi yerel ve bölgesel kontrolü sağlamada gereklidir.

ADJUVAN RADYOTERAPİ

Pek çok evre 3 hasta radyoterapi ile tedavi edilir. Abdominal tekrarlama riskinin yüksekliği nedeniyle tüm abdomen radyoterapisi uygulanmış fakat toksisitesi nedeniyle artık yerini kemoterapiye bırakmıştır.



Şekil_5: Üç Boyutlu KRT Volümleri ve DRR Görüntüleri



Şekil_6: A)YART Planı B)Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi Planı

Postoperatif radyoterapi genelde günlük doz 1.8 Gy olacak şekilde 45-50.4 Gy uygulanır. Genellikle 4 alan şeklinde 8-10 MV foton kullanılır. Standart alanlar L5-S1 aralığından obturatuvar foramenlerin altına kadardır. Hedef volüm tümör lojunu, parametriumu, vajenin 2/3 üst kısmını ve bölgesel lenf nodlarını kapsamalıdır. Paraaortik lenf nodu tutulumu varlığında paraaortik lenf nodlarında radyoterapi alanına dahil edilmelidir.

Evre 4A gibi unrezaktabl tümörlerde medikal inop hastalar gibi değerlendirilerek Eksternal Radyoterapi ve İntrakaviter Brakiterapi uygulanmalıdır.

ADJUVAN KEMOTERAPİ VE HORMONOTERAPİ

Lokal ileri hastalıkta doxorubisin-sisplatin bazlı kemoterapi önerilmektedir. GOG 122 çalışmasında evre 3 ve metastatik olmayan evre 4 hastalar tüm abdomiopelvik radyoterapi ile doxorubisin-sisplatin bazlı kemoterapi karşılaştırılmıştır. Kemoterapi kolunda anlamlı şekilde progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda düzelme gözlenmiştir. Fakat toksisite artmış, pelvik başarısızlık oranları artmıştır. Altmış aylık takip sonucunda kemoterapi kolunda % 55, hasta hayattayken diğer kolda bu oran % 42'dir.⁽⁶⁸⁾

Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Birliğinin (EORTC)-55991 çalışmasında sadece Radyoterapi ve Radyoterapi + Adjuvan Kemoterapi (pre-postradyoterapi) karşılaştırılmıştır.

Evre 1 ile 3 arası 382 tekrarlama riski taşıyan hasta (grade 3 tümör, derin myometrial invazyon, nondiploid DNA veya seröz/clear cell/anaplastik histoloji) çalışmaya alınmıştır. Kemoterapi standart değildi. Doxorubicin/sisplatin, paclitaxel/doxorubicin/sisplatin, paclitaxel/platinum, paclitaxel/sisplatin/epirubicin rejimleri kullanıldı. Kemoterapi kolunda progresyonsuz sağkalımda % 7 düzelme gözlendi (5 yıllık takipte 79 % vs. 72 %, $p = .03$) ama genel sağkalımda anlamlı fark gösterilemedi. (82% vs. 74% $p = .08$) Bu çalışmanın son sonuçları birleştirilmiş data analiz olarak Italian MaNGO ILIAD-III çalışmasında yayınlandı. Toplamda 534 hasta değerlendirildi. Birleştirilmiş sonuçlar benzerdi. Kombine kolda 5 yıllık progresyonsuz sağkalım daha iyiydi (78 % vs. 69 %, HR 0.63, $p = .009$), genel sağkalım düzelme eğilimindeydi. (82% vs. 75%, HR 0.69, $p = .07$) İlginç olarak seröz ve clear cell

tümörler Adjuvan Kemoterapi'den fayda görmedi (n=140) (PFS 0.83, $p = .59$ ve OS 0.94, $p = .88$).⁽⁶⁹⁾

Adjuvan Hormonoterapi rutin olarak önerilmemektedir. Grade 1 ve 2 tümörler genellikle progesteron reseptörü pozitif olmasına rağmen ve metastatik hastaların % 20'sinde progesteron tedavisine yanıt vermesine rağmen Hormonoterpi'nin sağkalıma katkısı gösterilememiştir. Martin-Hirsch ve ark.larının yapmış olduğu 3500 hastalık bir metaanalizde progesteron tedavisinin her türlü sağkalıma katkısı gösterilememiştir.⁽⁷⁰⁾

Kemoterapi Rejimleri ⁽³⁵⁾

1.Doksorubisin ve Sisplatin

Doksorubisin ve her 3 haftada bir 60 mg/m² IV, Sisplatin her 3 haftada bir 50 mg/m² IV

2.Megastrol Asetat: Günde iki kez 80 mg

3.Topotekan: Her 3 haftada bir 1-5 günlerde 1.2-1.5 mg/m² IV

4.TC:

Karboplatin 1.gün AUC 6 IV

Paklitaksel her 4 haftada 1.gün 175 mg/m² IV

5.TAP:

Doksorubisin 1.gün 45 mg/m² IV

Sisplatin 1.gün 50 mg/m² IV

Paklitaksel 2.gün 160 mg/m² IV

TEKRARLAYAN VE METASTATİK HASTALIKTA TEDAVİ

Primer cerrahi sonrası izole pelvik veya vajinal tekrarlama durumunda radikal Radyoterapi ile kurtarma tedavisi yapılabilir. Uzun dönem takiplerde alt 1/3 vajina, vajen kubbesi, pelvik rekürrens sağkalım oranları sırasıyla % 50, % 45, % 24 olarak rapor edilmiştir.⁽⁷¹⁾

Evre 4 hastalar semptomatikse sistemik olarak tedavi edilmelidir. Palyatif kemoterapi veya progestin veya tamoksifen gibi hormon ilacı verilmelidir. Kemoterapi protokolü genelde Sisplatin-Adriamisin içermelidir. Kemoterapi protokolüne paklitaksel eklenmesinin üstünlüğü gösterilememiştir.⁽⁷²⁾

Tekrarlayan hastalık (özellikle ER/PR – negatif hastalık), sıklıkla haftalık paklitaksel, lipozomal enkapsüle doksorubisin, topotekan, düşük doz gemicitabin ve

sisplatin gibi ilave palyatif kemoterapi ile tedavi edilir. Bununla birlikte yanıt oranları çok düşüktür ve sağlanan yarar ender olarak süreklilik gösterir.⁽³⁵⁾

Yerel bölgesel hastalıktan dolayı kanama, akıntı, ağrı varsa palyatif radyoterapi uygulanabilir.

RADYOTERAPİ

İzole pelvik ve vajinal nüksde kurtarma radyoterapisi'nde tüm pelvise 25-28 fraksiyonda 45-50.4 Gy Radyoterapi uygulanmalı sonrasında tümöre Boost yapılarak 60-66 Gy 'e çıkılmalıdır.

İleri hastalıkta palyatif radyoterapi gerekli olduğu durumda 10 fraksiyonda 30 Gy ve eşdeğer dozlarda radyoterapi uygulanmalıdır.

Vajinal Brakiterapi yüzeysel vajinal nükslerde uygulanabilir.

Tam Cerrahi Sonrası Tedavi Algoritması⁽⁸⁾

Evre 1A: Risk faktörleri Yok* G1:izlem

G2:izlem veya Vajinal Brakiterapi

G3:izlem veya Vajinal Brakiterapi

Risk faktörleri Var

G1:izlem veya Vajinal Brakiterapi

G2:izlem veya Vajinal Brakiterapi ve/veya pelvik RT

G3: izlem veya Vajinal Brakiterapi ve/veya pelvik RT

Evre 1B: Risk faktörleri Yok* G1:izlem veya Vajinal Brakiterapi

G2:izlem veya Vajinal Brakiterapi

G3: izlem veya Vajinal Brakiterapi ve/veya pelvik RT

Risk faktörleri Var

G1:izlem veya Vajinal Brakiterapi ve/veya pelvik RT

G2:izlem veya Vajinal Brakiterapi ve/veya pelvik RT

G3: Pelvik Radyoterapi ve/veya Vajinal

Brakiterapi±KT veya İzlem

Evre 2:

G1: Vajinal Brakiterapi ve/veya pelvik RT

G2: Pelvik RT + Vajinal Brakiterapi

G3: : Pelvik RT + Vajinal Brakiterapi ±KT

Evre 3A:

G1: KT ± RT veya tümöre yönelik RT ± KT veya

Pelvik RT ± Vajinal Brakiterapi

G2: KT $\pm$ RT veya tümöre yönelik RT $\pm$ KT veya
Pelvik RT $\pm$ Vajinal Brakiterapi

G3: KT $\pm$ RT veya tümöre yönelik RT $\pm$ KT veya
Pelvik RT $\pm$ Vajinal Brakiterapi

Evre 3B: KT ve/veya tümöre yönelik RT

Evre 3C1: KT ve/veya tümöre yönelik RT

Evre 3C2: KT ve/veya tümöre yönelik RT

Evre 4A-4B: KT $\pm$ RT

*Yaş, LVSI varlığı, tümör boyutu, alt uterin tutulum (cervikal/glanduler)

RADYOTERAPİNİN YAN ETKİLERİ

Radyoterapinin yan etkileri özellikle cerrahi ve KT gibi modalitelerle birleşince artar. Örneğin lenf nodu diseksiyonu sonrası RT uygulaması sonucu alt ekstremitelerde lenf ödemde artış olur. RT'ye KT'nin eklenmesi ile hematolojik ve GIS yan etkilerinde belirgin artış olur. Radyoterapi'ye bağlı yetersizlik kırığı malasef önemli bir yan etkidir. Başta sakrum olmak üzere sakroiliak bileşke ve iliak kemikler gibi vücudun ağırlık taşıyan yapıları yetersizlik kırığının en sık görüldüğü yerlerdir.⁽⁷³⁾

Yan etkiler akut/erken yani semptomatik, tedavi edilebilir ve genellikle reversibl iken geç yan etkiler kronik ve irreversibldir.

Tablo_17: Radyoterapi'nin Yan Etkileri ⁽⁷⁴⁾

Cilt	Erken: Eritem, kuru ve nemli deskuamasyon Geç: Subkutan ödem ve fibrozis
Bağırsak	Erken: Akut ileit, kolit, proktitit (kolik ve diare) Geç: Ülserasyon, striktür ve fistül
Mesane	Erken: Akut sistit, üriner sistem enfeksiyonu (dizüri, urgency, sık idrara çıkma) Geç: Üreterik striktür, kronik sistit, mesane fibrozisi
Vulva/Vajina	Erken: Akut vajinit, pamukçuk Geç: Adezyon, fibrozis, stenoz
Over	Erken/Geç: Radyasyona bağlı menopoz

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Endometrium Karsinoma tanısıyla cerrahi operasyon sonrası Aralık 2003 ile Aralık 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran ve adjuvan eksternal radyoterapi ve brakiterapi uygulanan 61 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Başvuru anında fizik muayene, endoskopik muayene bulguları ile radyolojik görüntüleme bulguları Kadın-Doğum Kliniği'nce değerlendirilerek uzak organ metastazı olmayan ve operasyon yapılan hastalar operasyon sonrası histopatolojik inceleme sonucu ile kliniğimize yönlendirilmiştir.

Olguların operasyon öncesi fizik muayene ve jinekolojik muayenesi, beraberinde hastaların pelvis, abdomen ve toraksa yönelik bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarıyla operasyon sonrası histopatolojik bulguları kliniğimizde yeniden değerlendirildi. Bu değerlendirmenin sonucunda hastalar AJCC 2010 tümör evreleme sistemine göre patolojik evreleri göz önüne alınarak National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'e göre adjuvan radyoterapi planlandı.

Başvuruda rutin olarak tam kan sayımı ve biyokimya tetkikleri istenmiştir. Şikâyeti olmayan hastalarda ek herhangi bir tetkike gerek görülmemiştir.

Hastalara eksternal radyoterapi, Lineer Hızlandırıcı Cihazı'nda ve Cobalt-60 Cihazı'nda; Brakiterapi ise HDR-Nucletron Cihazı'nda uygulanmıştır. Tüm hastalar supin pozisyonunda tedaviye alındı. Hastalara Konvansiyonel veya Konformal Radyoterapi uygulaması yapıldı. Radyoterapi alanlarımız L5-S1 seviyesinin altından obturatuvar foramenlerin altına kadar olan tüm pelvis, yanlarda regional lenfatikleri alacak şekilde kemik yapılardan 1-2 cm dışı doğru olacak şekilde idi. Vajen tutulumu olanlarda alanımız tuberositas iskiyumun altına kadardı. Ön sınırimız simfizis pubisin önü, arka sınırimız midsakrum düzeyindeydi. Uterus loju, adneks loju, parametrium, vajenin üst 2/3 'ü ve regional lenfatikler alan içindeydi. Radyoterapi dozumuz 4500-5040 cGy arasındaydı. Fraksiyon dozumuz 180 ve 200 cGy olarak verildi. Paraaortik Radyoterapi uyguladığımız hastaların üst alan sınırı T12-L1 vertebra bileşkesinin altından başladı. Paraaortik RT dozumuz 46 Gy'de sınırlandırıldı. Paraaortik RT alan hastalarda spinal kord dozu 4600 cGy ile sınırlandırıldı.

Brakiterapi uygulaması yalnız başına veya eksternal RT sonrası boost olarak uygulandı. Sekiz hastaya sadece Brakiterapi uygulaması yapıldı. Kırk dört hastaya eksternal RT sonrası, Brakiterapi yapıldı.

Hastalar tedavi süresince haftada bir kez tedavi yanıtı ve yan etkileri açısından fizik muayene ve tam kan sayımı ile değerlendirildi. Tedavi sonrası izlemler ilk 2 yıl, 2 veya 3 ay arayla, 2 yıldan sonraki takipleri 6 ay ara ile yapıldı. İzlemlerde fizik muayene ve laboratuvar (tam kan sayımı ve biyokimya) tetkikleri yapıldı. Gerekli görüldüğünde ek tetkikler istendi. Her kontrolde genel vücut muayenesi ve jinekolojik muayenesi yapıldı. Yanıt değerlendirilmesi radyoterapi bitiminden 6 hafta sonra jinekolojik muayene ile yapıldı. Pelvis, abdomen ve toraks Tomografi ve/veya Magnetik Rezonans Görüntüleme gerekli durumlarda yapıldı.

Genel sağkalım, başvurudan eksitus tarihine kadar geçen süre göz önüne alınarak hesaplanmıştır. Son durumu hakkında haber alamadığımız hastalar telefonla aranarak veya hastane otomasyonundan bakılarak sağkalım hesaplanmıştır.

Hastalıksız sağkalım, yerel ve bölgesel nüks edenlerde yerel ve bölgesel nüks tarihi, metastaz gelişenlerde metastaz tarihi, eksitus olanlarda eksitus tarihi, son durumu hakkında haber alamadığımız hastalarda da son kontrol tarihi esas alınarak hesaplanmıştır.

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri tanımlayıcı istatistiksel ölçütlerden ortalama, standart sapma, frekans; Kaplan Meier sağkalım analizi ve karşılaştırmalar için Log Rank testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Değerlendirilmesi:

Hastaların yaşları 36 ile 82 arasındaydı (median yaş:59). Altmış bir hastanın 53'ü (% 87) Endometrioid Adenokarsinom, 8'i (% 13) ise diğer Adenokarsinom (seröz, müsinöz, clear cell, mixed tip) histolojisine sahipti. Yedi hasta Grade1 (% 11.5), 25 hasta Grade 2 (% 41), 27 hasta Grade 3-4 (% 44.3) histolojiye sahipti, 2 hastanın ise grade'i değerlendirilmemişti.

Yirmi dokuz hasta evre1 (% 48), 6 hasta (% 10) evre 2, 26 hasta (% 42) evre 3 'dü. Hastaların 53'üne (% 87) Total Abdominal Histerektomi + Bilateral salpingooferektomi + Bilateral Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu operasyonu, 8 hastaya (% 13) sadece TAH+BSO yapılmıştı.

Kırk bir hastada (% 67) lenf nodu tutulumu saptanmamış, 6 hastada (% 10) pelvik lenf nodu tutulumu mevcut, 4 hastada (% 6.6) paraaortik lenf nodu tutulumu mevcut iken 10 hastada (% 16.4) hem pelvik hem de paraaortik lenf nodu metastazı saptanmıştır.

Tablo_18: Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

Evre	Hasta sayısı	Yüzdesi
1A	6	% 9.8
1B	23	% 37.7
2	6	% 9.8
3A	6	% 9.8
3B	0	0
3C1	6	% 9.8
3C2	14	% 23

Tedavi

Otuz hastaya konvansiyonel radyoterapi uygulaması, 23 hastaya ise planlama BT çekilmesinin ardından konformal radyoterapi uygulanmıştır. 8 hastaya ise eksternal radyoterapi uygulanmamış sadece brakiterapi uygulaması yapılmıştır.

Otuz bir hastaya (% 50.8) kemoterapi uygulanmamış, 16 hastaya (% 26.2) Adjuvan Kemoterapi, 3 hastaya (% 4.9) metastaz ve nüks durumunda Kemoterapi, 4

hastaya (% 6.6) ise Adjuvan Kemoterapi ve sonrasında metastaz ve nüks durumunda Kemoterapi uygulanmıştır.

Tablo_19: Hastaların Özellikleri

Tümör Özellikleri		n=61 (%)
Evre	1 2 3	29 (% 47.5) 6 (% 9.8) 26 (% 42.6)
Grade	1 2 3-4 Bilinmeyen	7 (% 11.5) 25 (% 41) 27 (% 44.3) 2 (% 3.3)
Patolojik tip	Endometrioid Diğer (seröz, müsinöz, clear cell, mixed tip)	53 (% 86.3) 8 (% 13.1)
Lenf nodu tutulumu	Yok Pelvik lenf nodu Paraaortik lenf nodu	41 (% 67.2) 16(% 26.2) 14(% 23)
Histopatoloji	Endoservikal invazyon Lenfovasküler invazyon Serozal invazyon Myometrial invazyon -<%50 -≥%50 Adneks tutulumu	24 (% 39.3) 27(% 44.3) 4 (% 6.6) 15 (% 24.6) 46 (% 75.4) 5 (% 8.2)
Menopoz yaşı	Premenopoze Erken ≤52 Geç ≥53 Bilinmeyen	9 (% 14.8) 26 (% 42.6) 7 (% 11.5) 19 (% 31.1)
Hipertansiyon	Yok Var Bilinmeyen	32 (% 52.5) 21 (% 34.4) 8 (% 13.1)
Diabet	Yok Var Bilinmeyen	38 (% 62.3) 15 (% 24.6) 8 (% 13.1)
Sigara	Yok Var Bilinmeyen	51 (% 83.6) 4 (% 6.6) 6 (% 9.8)
Doğum sayısı	≤1 2-4 ≥5 Bilinmeyen	13 (% 23.3) 20 (% 32.8) 20 (% 32.8) 8 (% 13.1)
Hormon replasman tedavisi	Yok Var Bilinmeyen	52 (% 85.2) 2 (% 3.3) 7 (% 11.5)

Tablo_20: Hastaların Tedavi Özellikleri

Tedavi özellikleri		n=61 (%)
Cerrahi	TAH-BSO	8 (% 13.1)
	TAH-BSO-BPLND	53 (% 86.9)
Kemoterapi	Adjuvan	16 (% 26.2)
	Metastaz ve nüks	3 (% 4.9)
	durumunda	4 (% 6.6)
	Adjuvan+ Metastaz ve nüks durumunda	
Radyoterapi şekli	Konvansiyonel	30 (% 49.1)
	Konformal	23 (% 37.7)
	Sadece brakiterapi	8 (% 13.2)
Brakiterapi	Var	52 (% 85.2)
	Yok	9 (% 14.8)
Radyoterapi sonrası (nüks, metastaz ve ikinci primer)	Lokal nüks	4 (% 6.4)
	Bölgesel nüks	2 (% 3.2)
	İkinci primer	1 (% 1.6)
	Uzak metastaz	13 (% 21)

Tedavi sonrası takip:

Medyan izlem süresi 36 ay olup en az takip süresi 6 ay, en uzun takip süresi ise 107 aydı.

Tedavi sonrası 6 hastada (% 9.8) lokal nüks, 1 hastada (%1.6) ikinci primer kanser olarak pankreas kanseri görülmüştür.

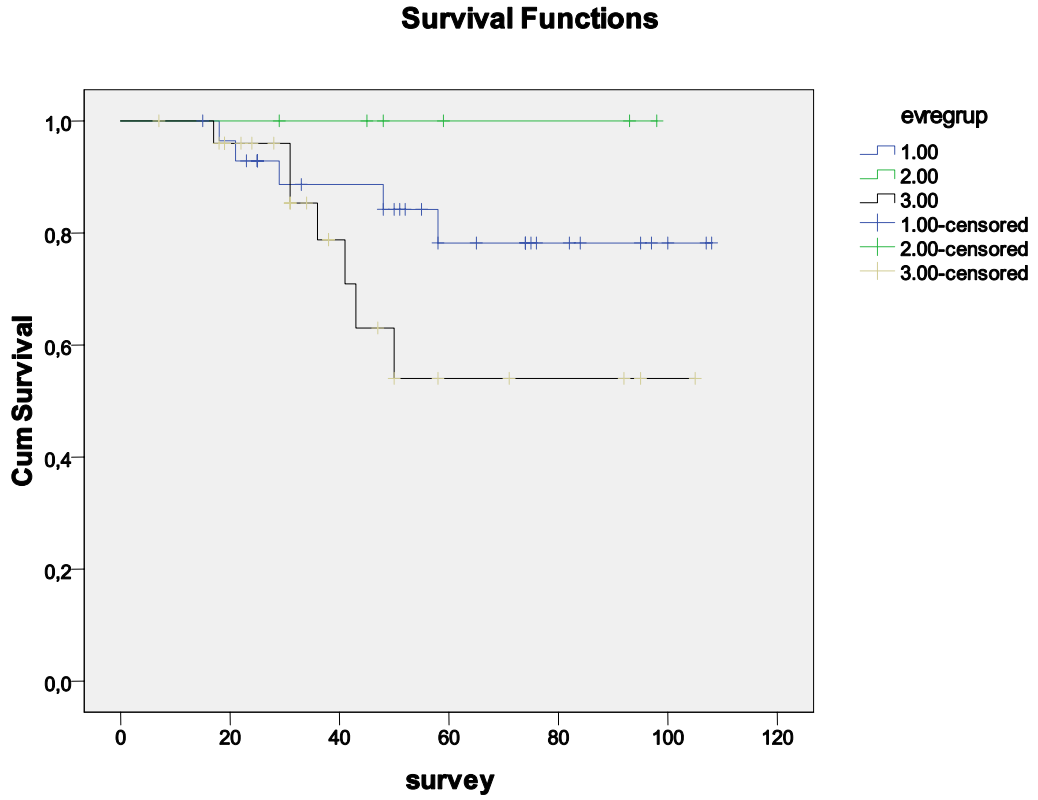
Tedavi sonrası bir hasta KOAH nedeni ile, 1 hasta karaciğer sirozu nedeni ile, 13 hasta Endometrium Kanserinin lokal ve bölgesel nüksü nedeni ile ve 4 hasta kardiyak nedenlerle kaybedilmiştir.

SAĞKALIM

Tüm olgularda 1 yıllık genel sağkalım % 100; 2 yıllık genel sağkalım % 93.4; 5 yıllık genel sağkalım % 80.3 olarak hesaplanmıştır. Sağkalım süreleri 7 ay ile 108 ay arasında değişmektedir. Ortalama sağkalım 51.1 ± 28 aydır.

Evrelere Göre Sağkalım:

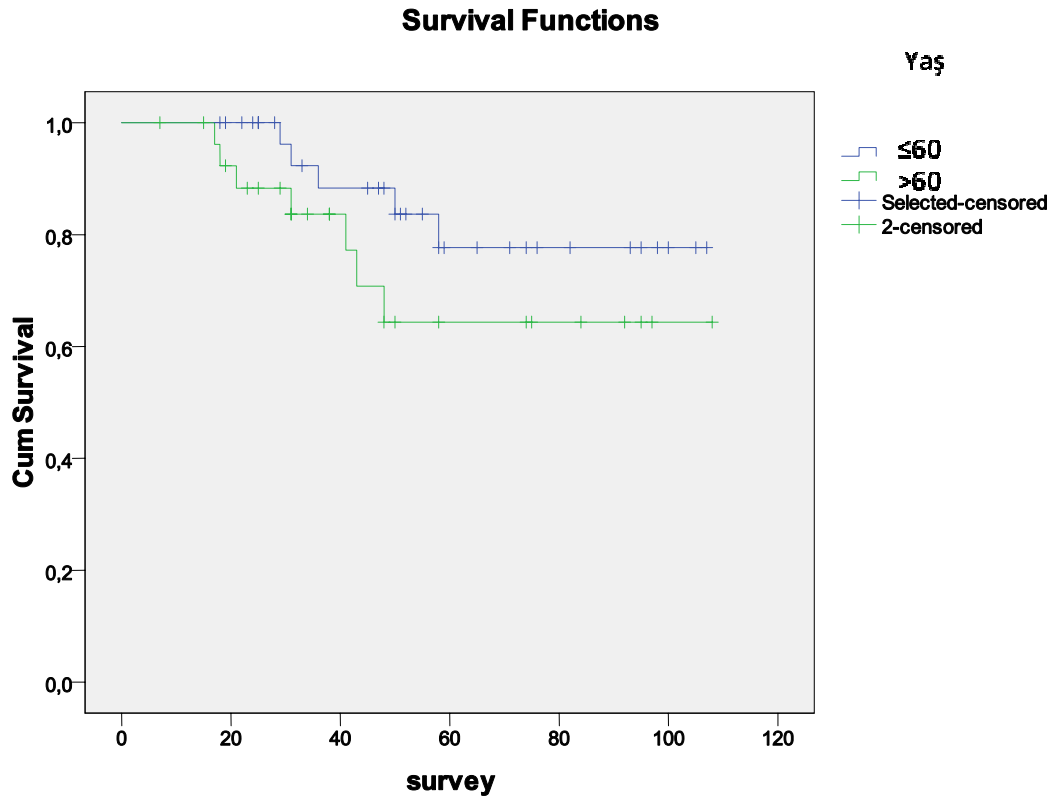
Evre 1’de 2 yıllık sağkalım % 92.9; 5 yıllık sağkalım % 82.8; evre 2’de 2 ve 5 yıllık sağkalım % 100; evre 3’de 2 yıllık sağkalım % 96 ve 5 yıllık sağkalım % 73.1 olarak tespit edildi ($p=0.129$).



Şekil_7: Evrelere Göre Sağkalım

Yaş'a Göre Sağkalım:

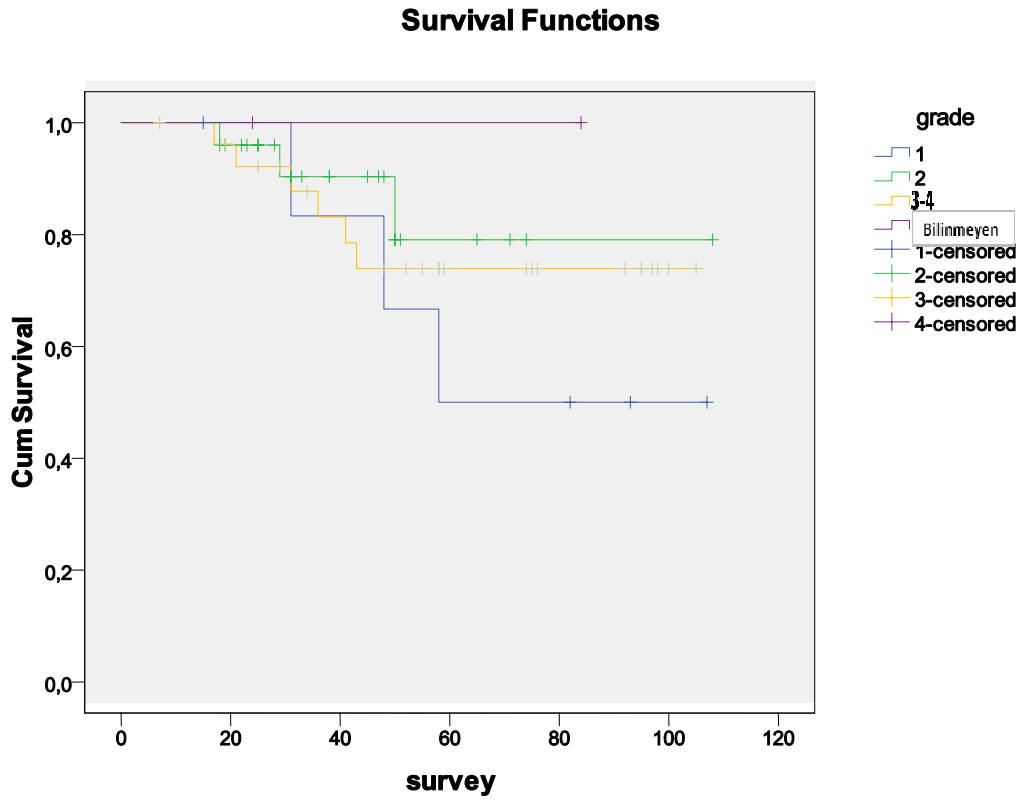
Altmış yaş ve altında sağkalım 85 ay iken, 60 yaş üstü yaş grubunda 71 ay olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($P = 0.127$).



Şekil_8: Yaş'a Göre Sağkalım

Tümör Diferansiasyon Derecesine Göre Sağkalım:

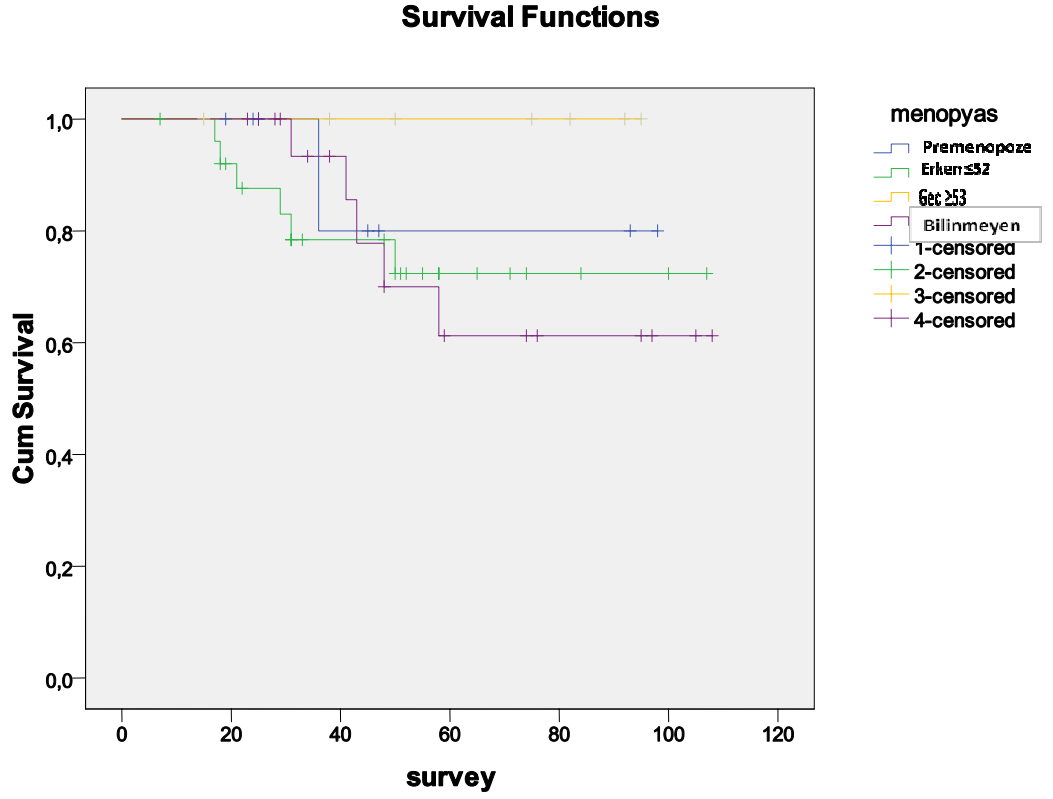
Grade 1’de beş yıllık sağkalım % 57.1, Grade 2’de % 88, Grade 3’de % 77.8 olarak bulundu. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.605$).



Şekil_9: Diferansiasyon Derecesine Göre Sağkalım

Menopoz Yaşına Göre Sağkalım:

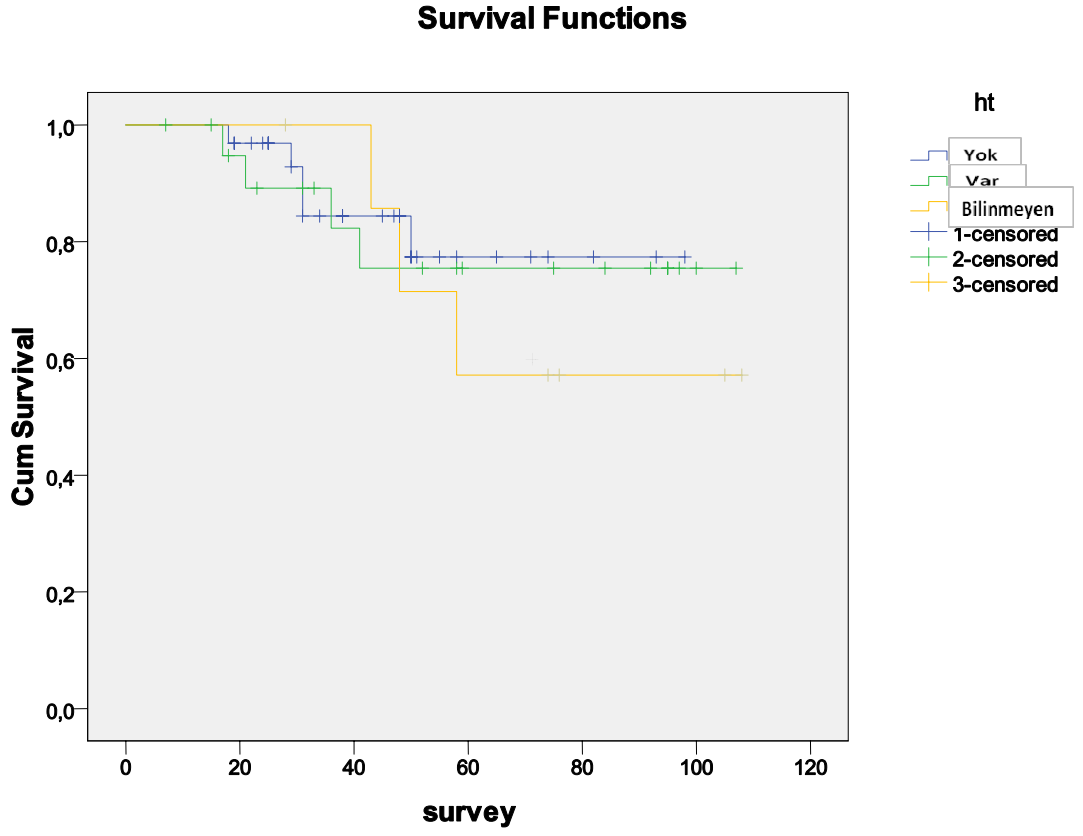
Premenopoz hastalarda sağkalım % 88.9, erken menopoz ≤ 52 hastalarda % 76.9, geç menopoz ≥ 53 olan hastalarda % 100 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.514$).



Şekil_10: Menopoz Yaşına Göre Sağkalım

Hipertansiyon Varlığına Göre Sağkalım:

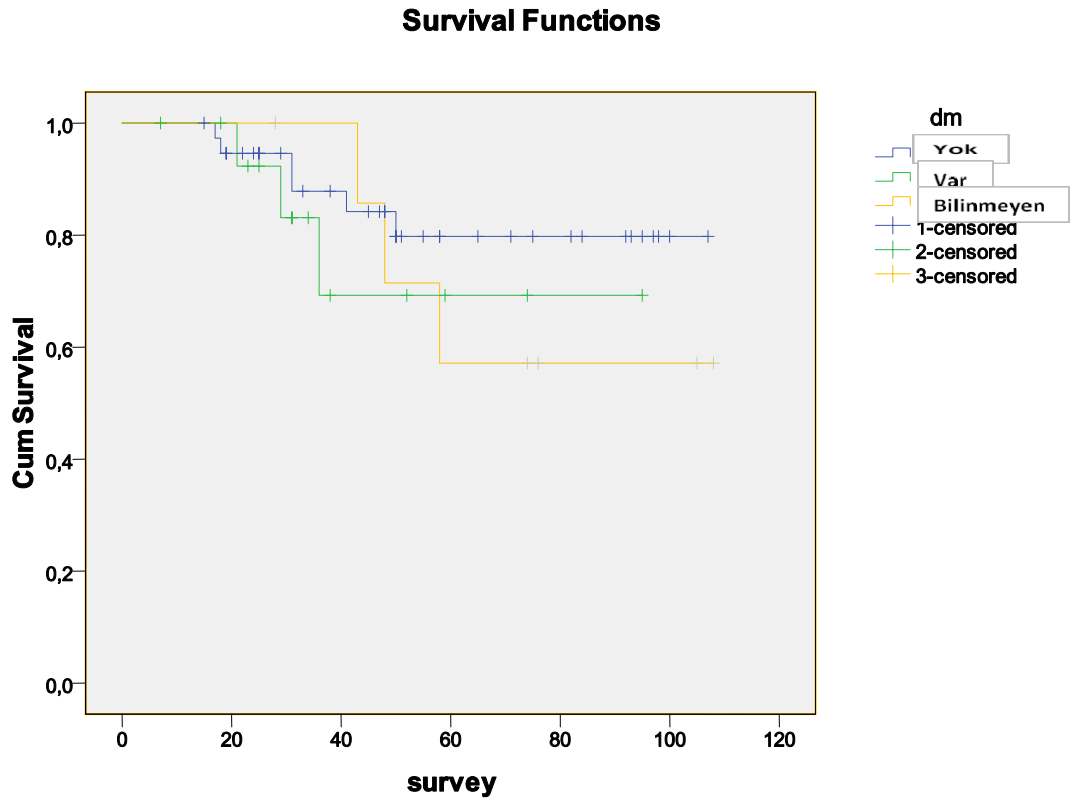
Hipertansiyon varlığında sağkalım % 81, hipertansiyon yokluğunda % 84.4 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.772$).



Şekil_11: Hipertansiyon Varlığına Göre Sağkalım

Diyabet Varlığına Göre Sağkalım:

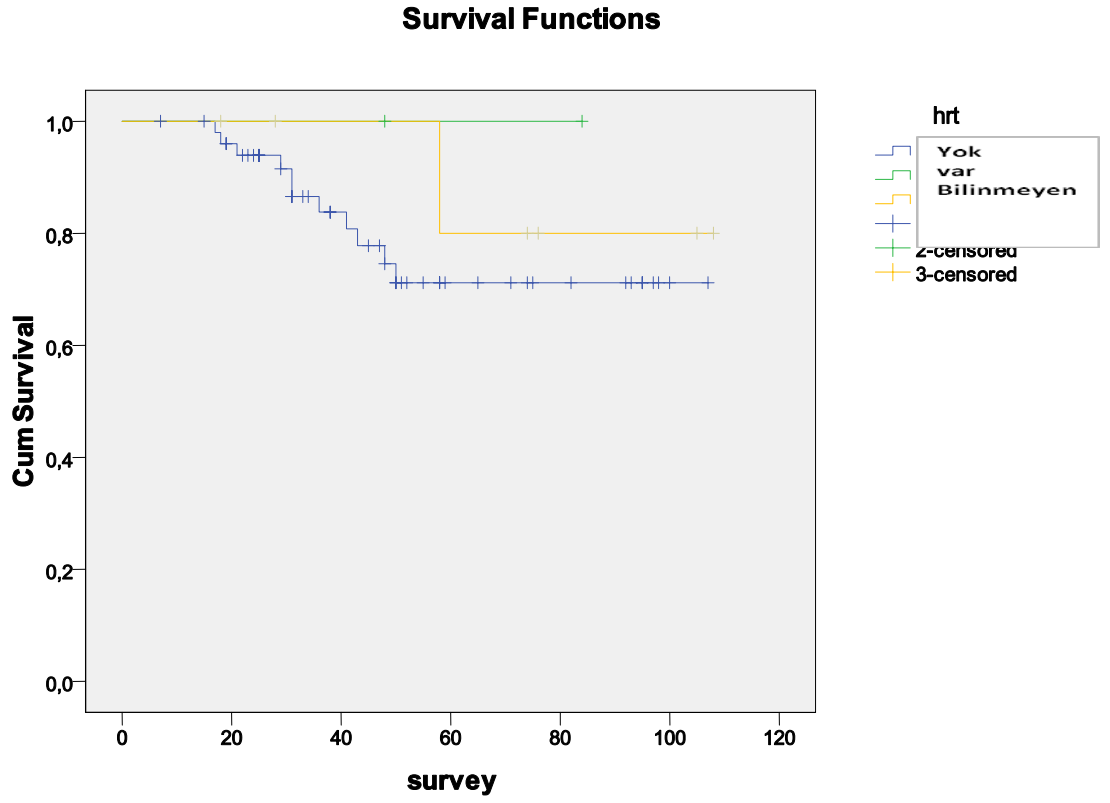
Diyabet olan hastalarda sağkalım % 80, olmayanlarda % 84.2 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.560$).



Şekil_12: Diyabet Varlığına Göre Sağkalım

Hormon Replasman Tedavisi Alıp Almamaya Göre Sağkalım:

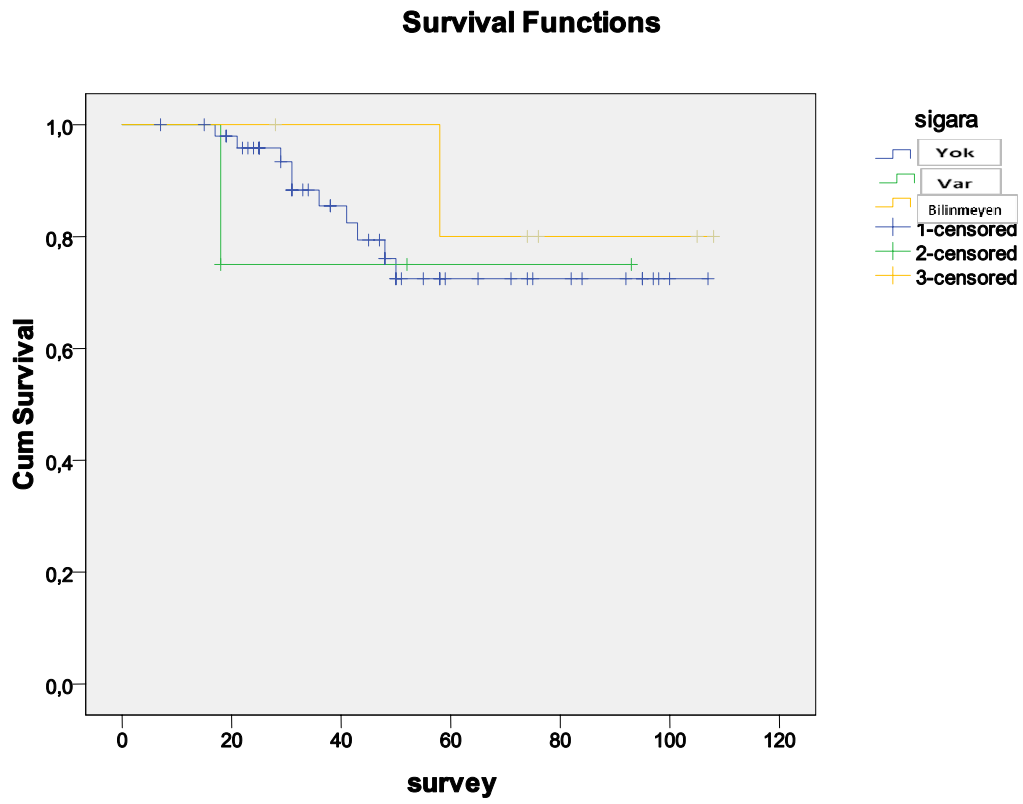
HRT alanlarda sağkalım % 100, almayanlarda % 78.8 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.609$).



Şekil_13: HRT Varlığına Göre Sağkalım

Sigara İçimine Göre Sağkalım:

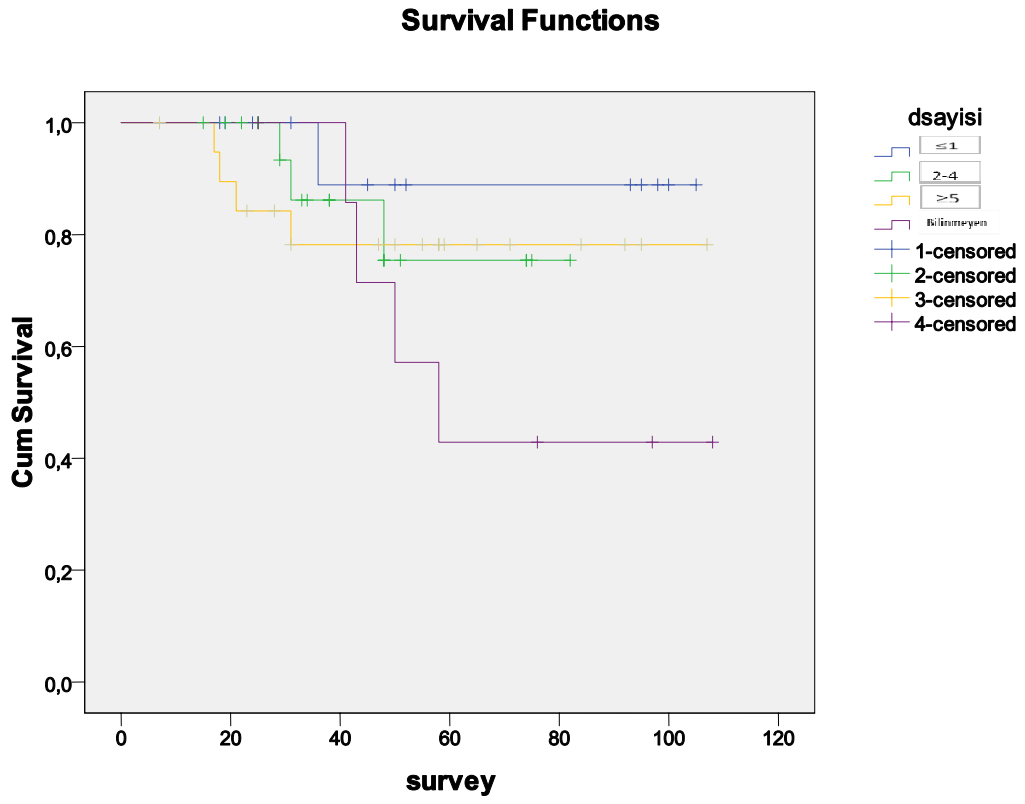
Sigara kullananlarda sağkalım % 75, sigara kullanmayanlarda % 80.4 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.802$).



Şekil_14: Sigara Varlığına Göre Sağkalım

Doğum Sayısına Göre Sağkalım:

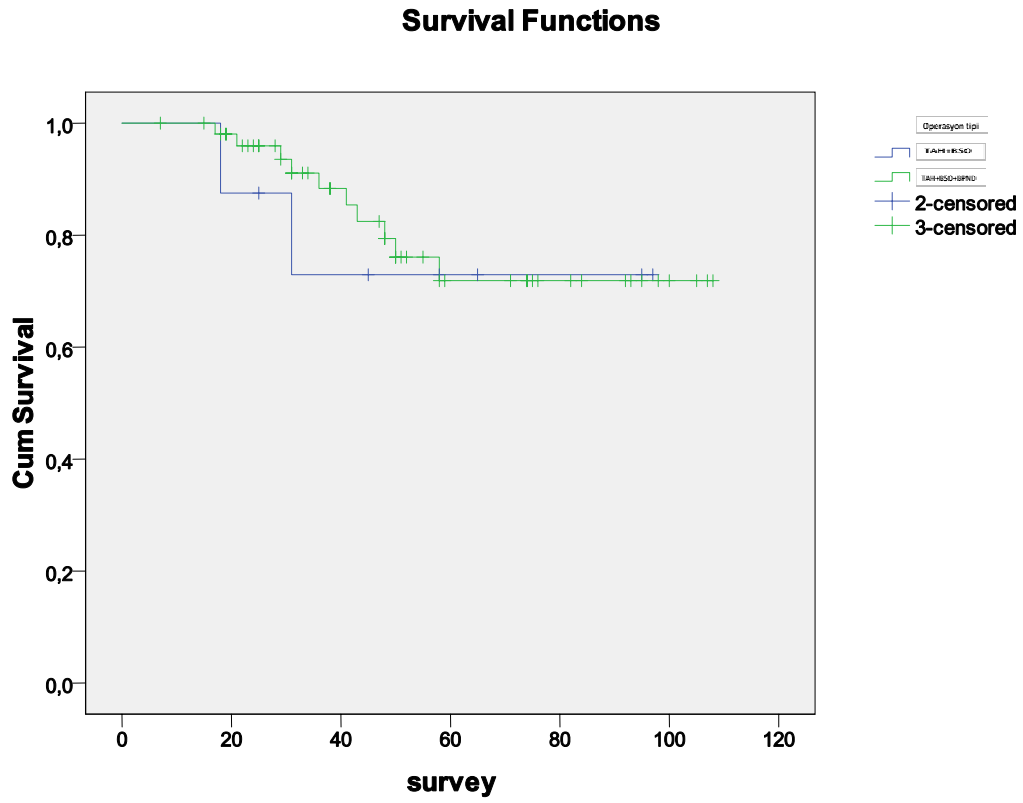
≤ 1 doğum yapan hastalarda % 92.3; 2-4 arası doğum yapanlarda % 85; ≥ 5 doğum yapanlarda % 80 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.361$).



Şekil_15: Doğum Sayısına Göre Sağkalım

Operasyon Şekline Göre Sağkalım:

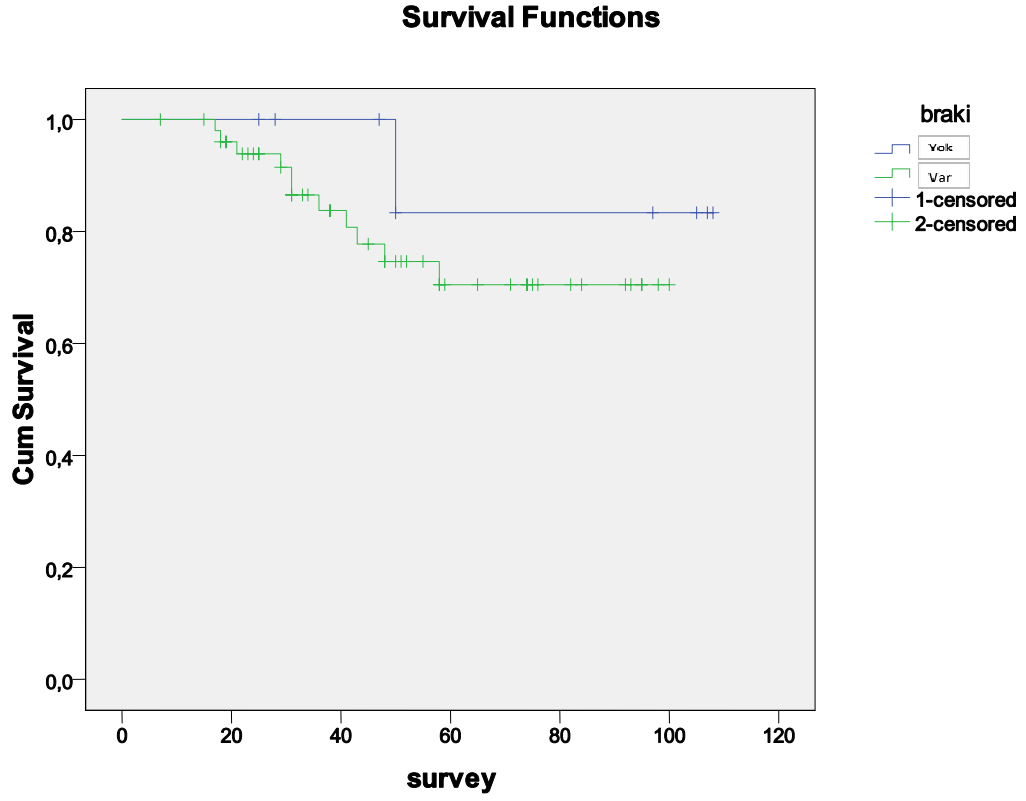
TAH-BSO yapılanlarda % 75, TAH-BSO-BPLND yapılanlarda % 81 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.791$).



Şekil_16: Operasyon Tipine Göre Sağkalım

Brakiterapi Durumuna Göre Sağkalım:

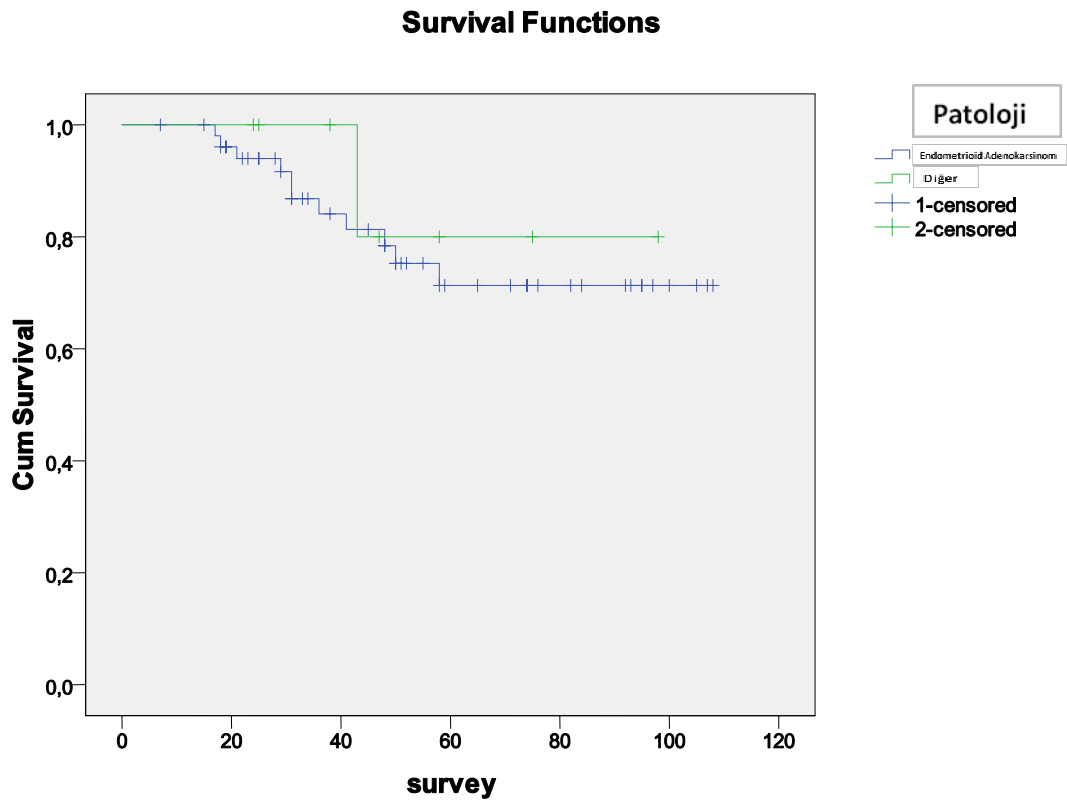
Brakiterapi uygulanan hastalarda sağkalım % 78.8, Brakiterapi uygulanmayanlarda % 88.9 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.393$).



Şekil_17: Brakiterapi Varlığına Göre Sağkalım

Histopatolojik Tipe Göre Sağkalım:

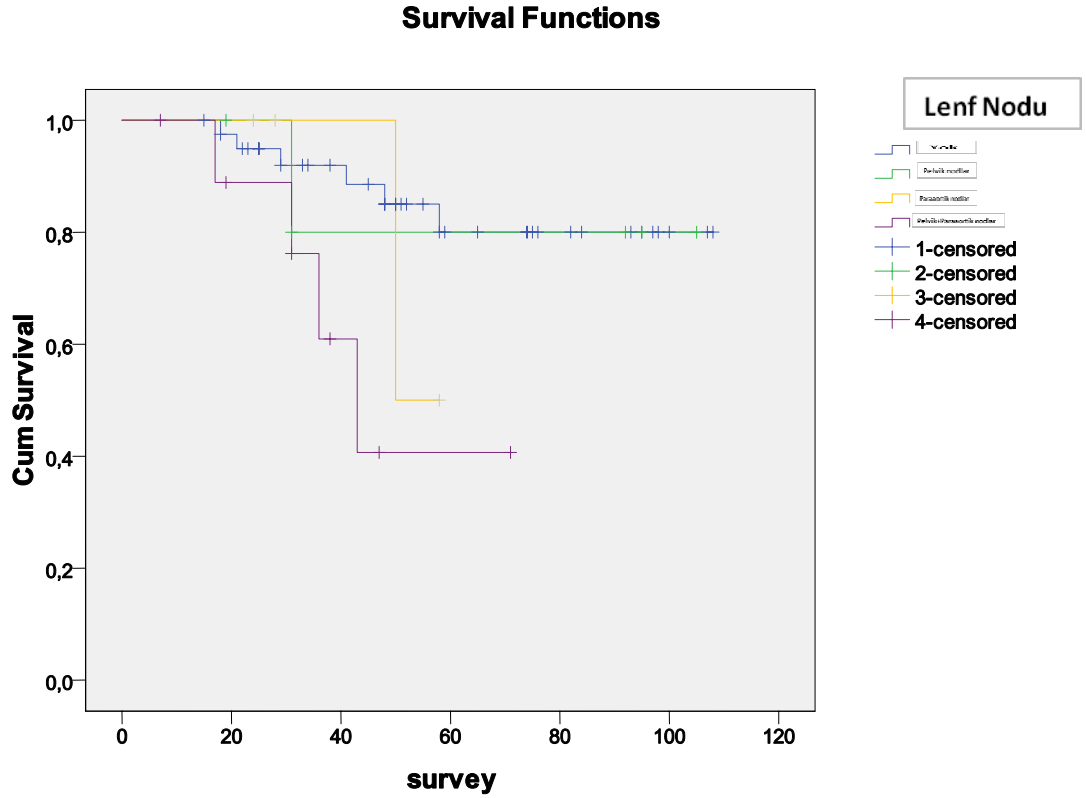
Endometrioid adenokarsinomda sağkalım % 79.2, diğer adenokarsinomlarda % 87.5 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.603$).



Şekil_18: Histopatolojik Tipe Göre Sağkalım

Lenf Nodu Tutulumuna Göre Sağkalım:

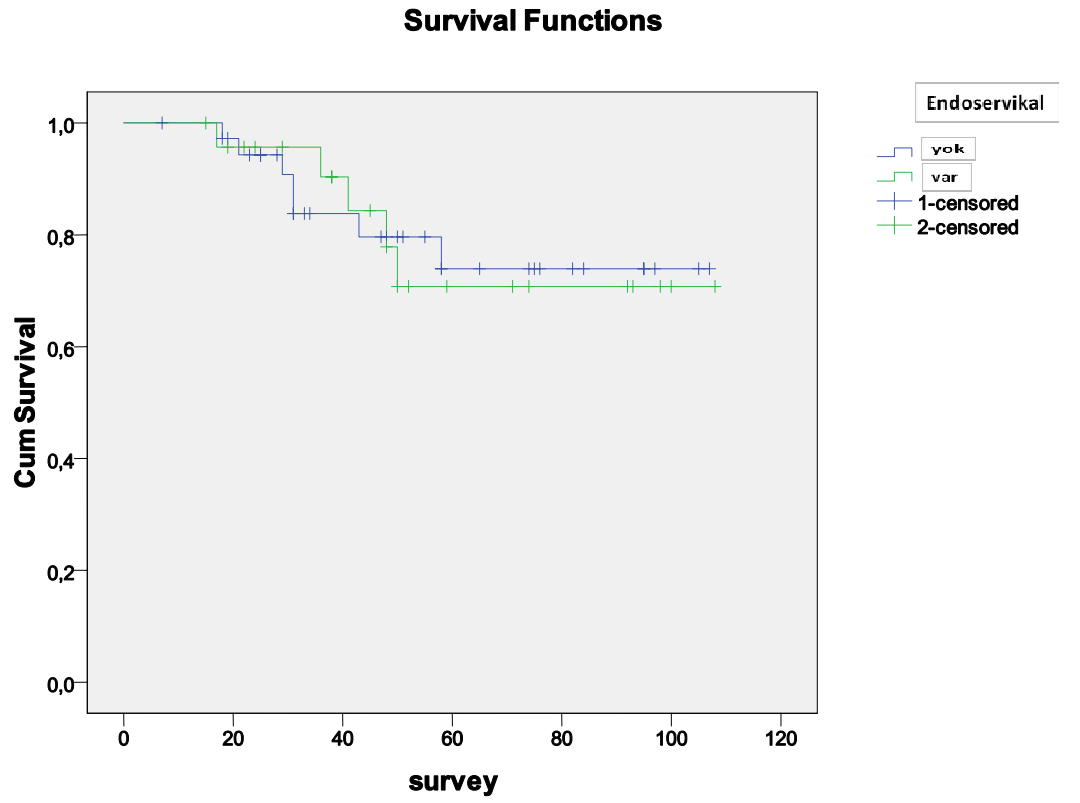
Lenf nodu tutulumu olmayanlarda % 85.4, pelvik lenf nodu tutulumu olanlarda % 83.3, izole paraaortik lenf nodu tutulumu olanlarda % 75 ve pelvik + paraaortik lenf nodu tutulumu olanlarda % 60 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.08).



Şekil_19: Lenf Nodu Tutulumuna Göre Sağkalım

Endoservikal İnvazyona Göre Sağkalım:

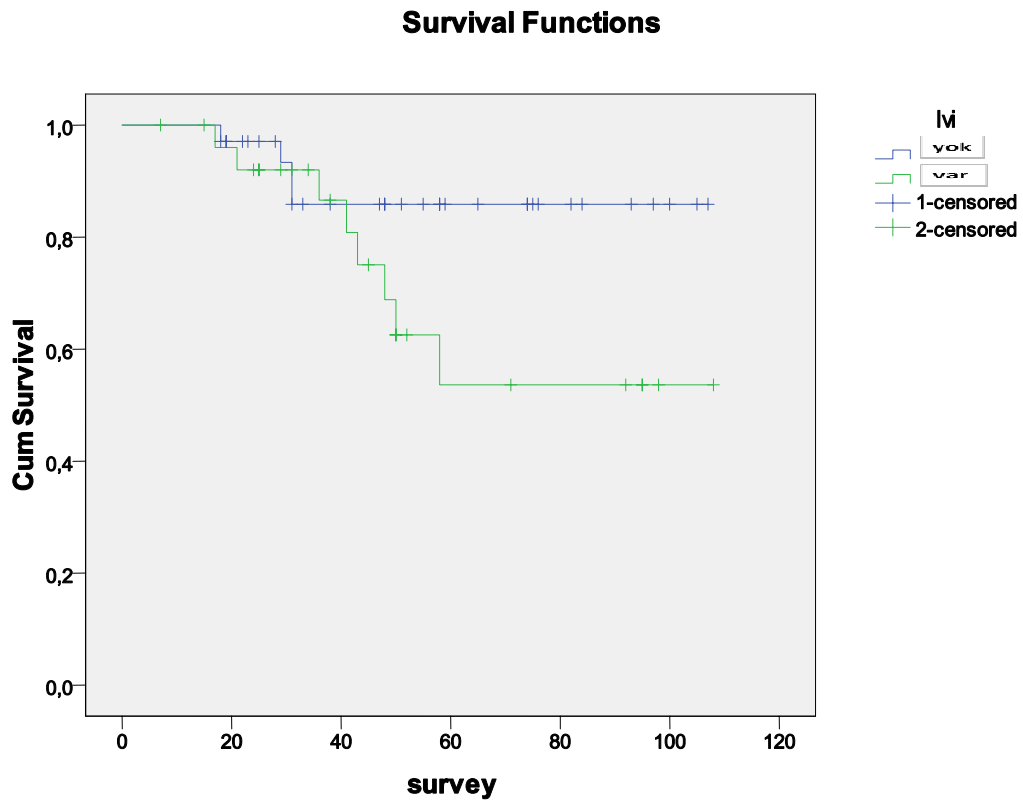
Endoservikal invazyon olmayanlarda % 81.1 ve olanlarda % 79.2 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.943)



Şekil_20: Endoservikal İnvazyona Göre Sağkalım

Lenfovasküler İnvazyona Göre Sağkalım:

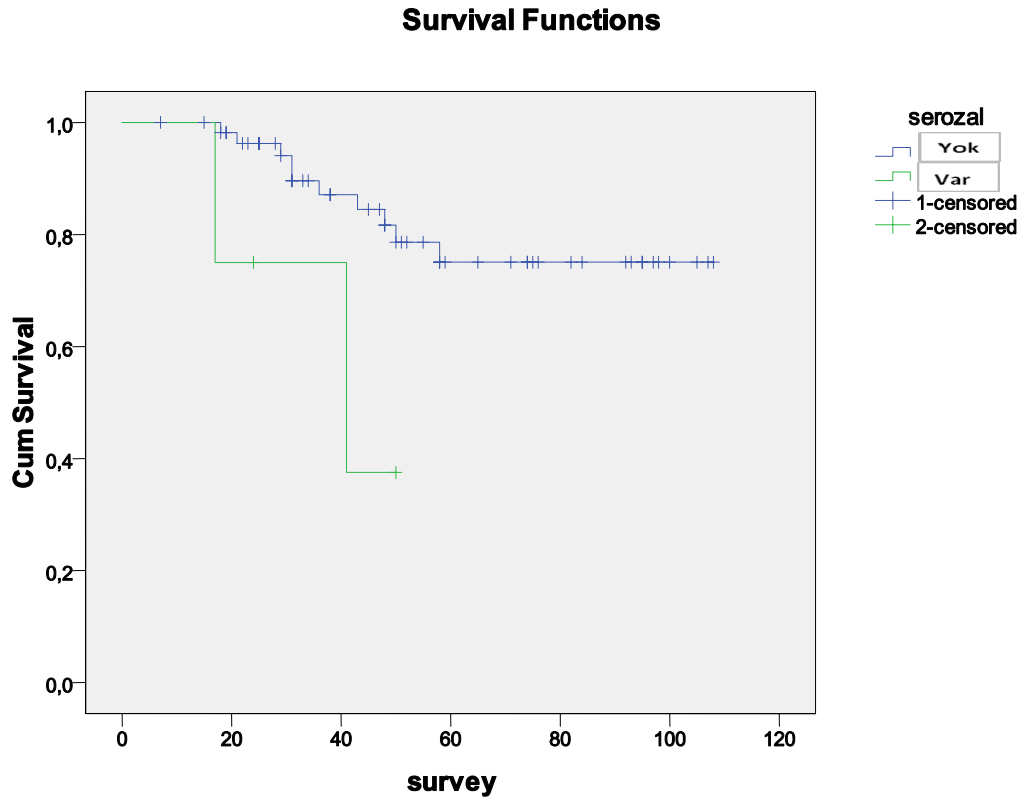
LVI olmayanlarda % 88,2, olanlarda % 70,4 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.074$).



Şekil_21: Lenfovasküler İnvazyona Göre Sağkalım

Serozal İnvazyona Göre Sağkalım:

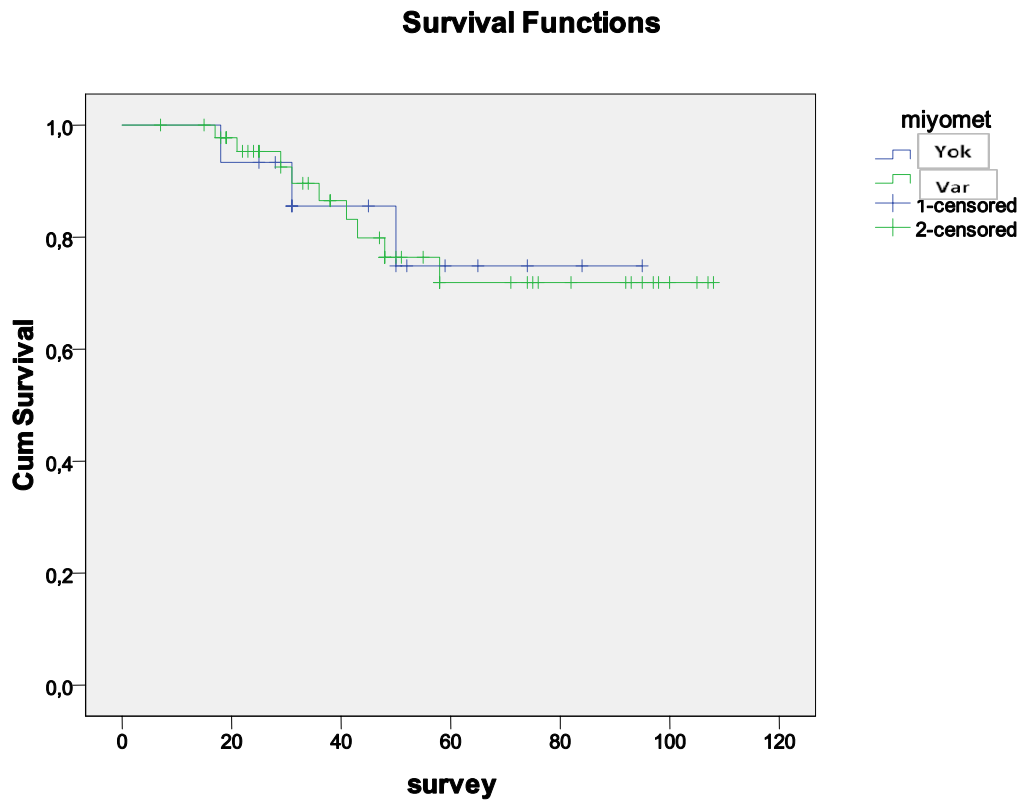
Serozal invazyon olmayanlarda % 82.5 ve olanlarda % 50 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.034$).



Şekil_22: Seroza Tutulumuna Göre Sağkalım

Myometrial İnvazyona Göre Sağkalım:

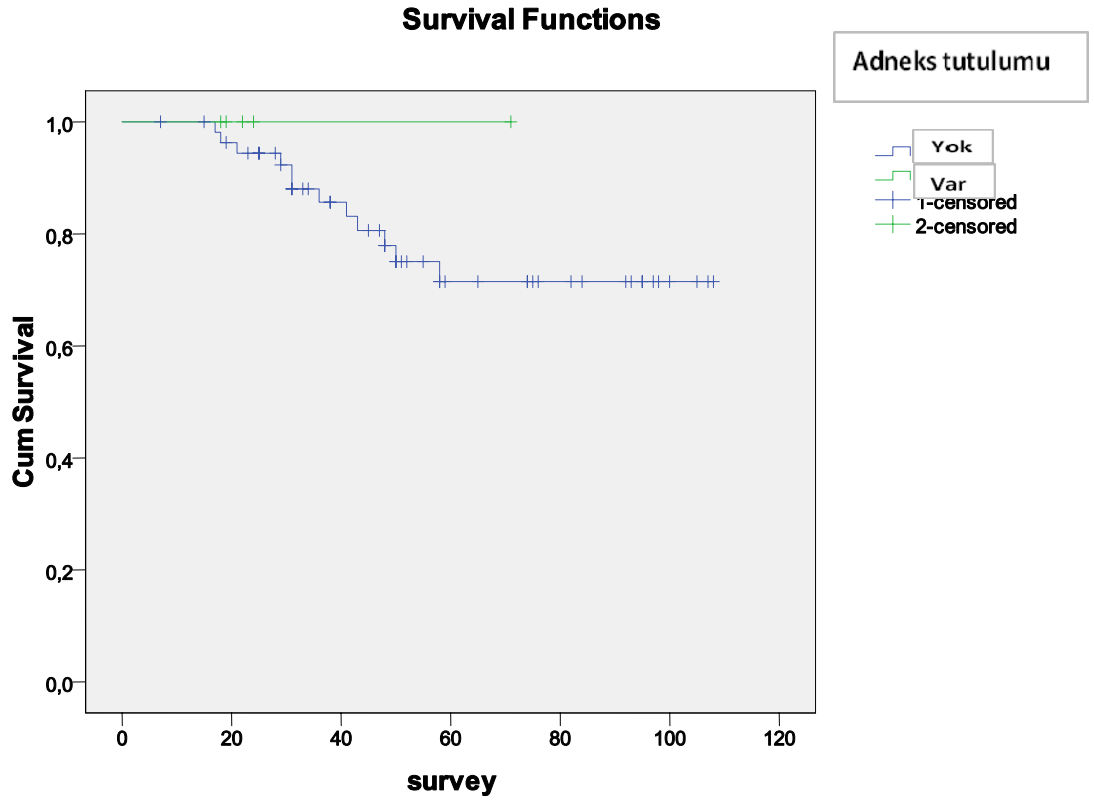
Myometrium invazyonu <% 50 olanlarda % 80 iken myometrium invazyonu ≥ 50 olanlarda % 80.4 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.943$).



Şekil_23: Myometrium İnvazyonuna Göre Sağkalım

Adneks Tutulumuna Göre Sağkalım:

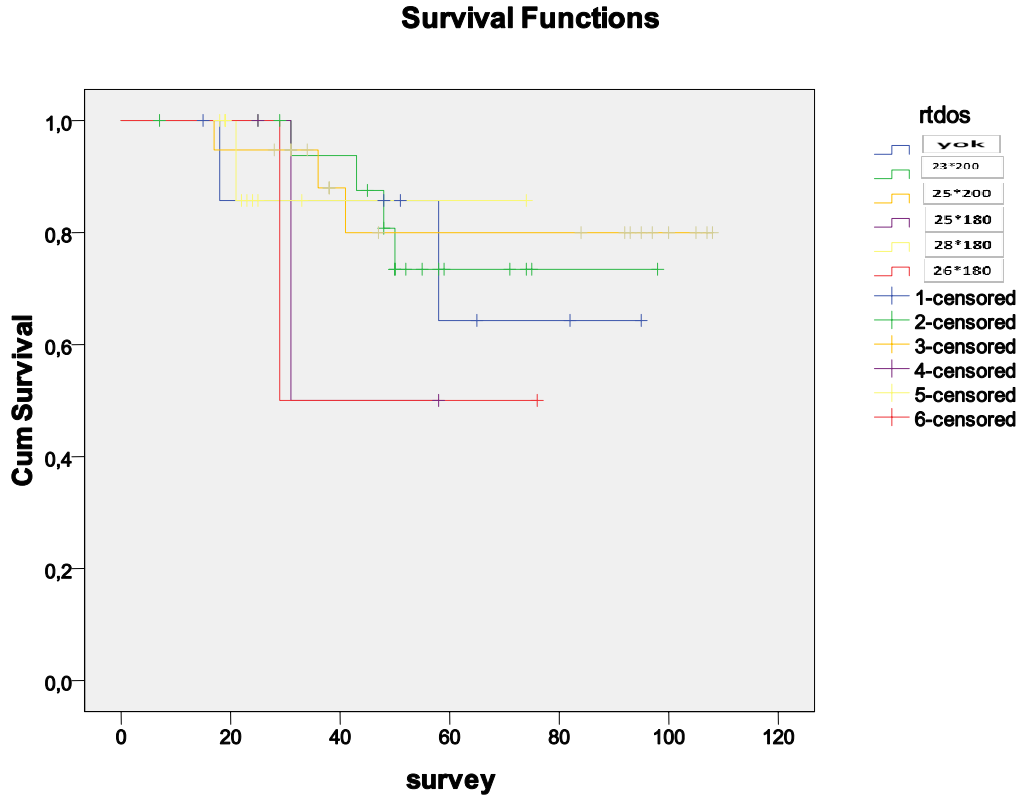
Adneks tutulumu olmayanlarda % 78.6, olanlarda % 100 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.471$).



Şekil_24: Adneks Tutulumuna Göre Sağkalım

Eksternal Radyoterapi Dozlarına Göre Sağkalım:

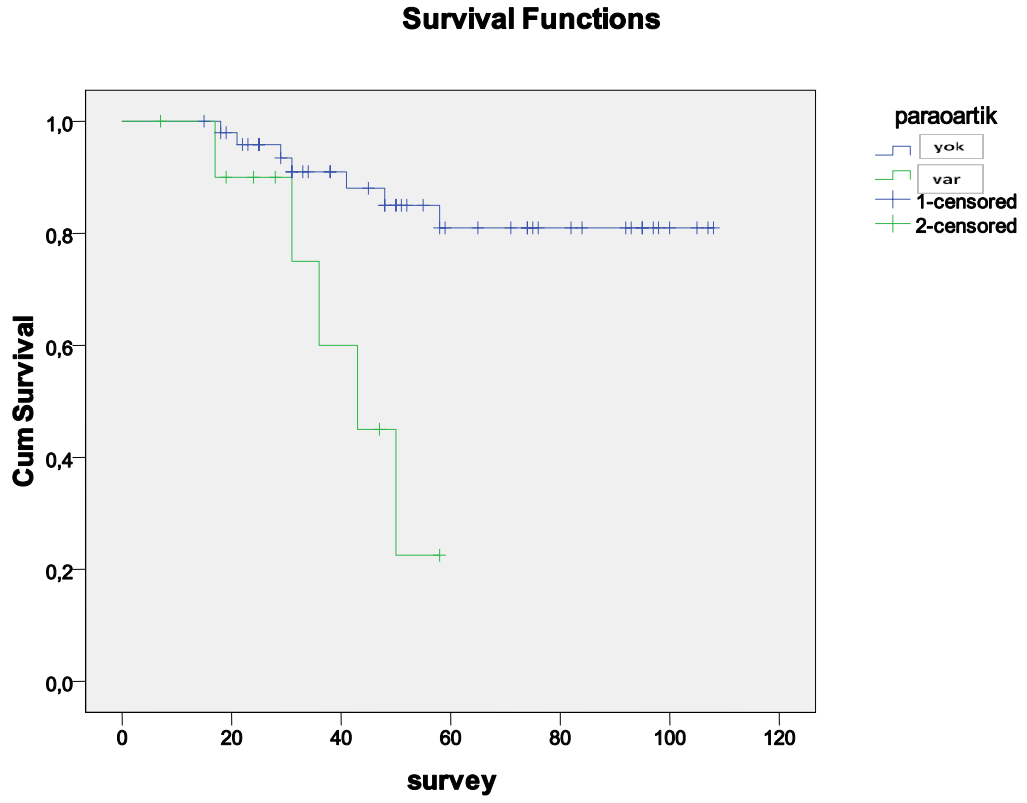
Eksternal radyoterapi almayanlarda % 75; 23*2Gy alan hastalarda % 78.9; 25*2 Gy alan hastalarda % 84.2; 25*1.8 Gy alanlarda % 66.7; 28*1.8 Gy alanlarda % 90 ve 26*1.8 Gy eksternal radyoterapi alanlarda % 50 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı (p=0.864).



Şekil_25: Eksternal Radyoterapi Dozlarına Göre Sağkalım

Paraaortik Radyoterapi Uygulama Durumuna Göre Sağkalım:

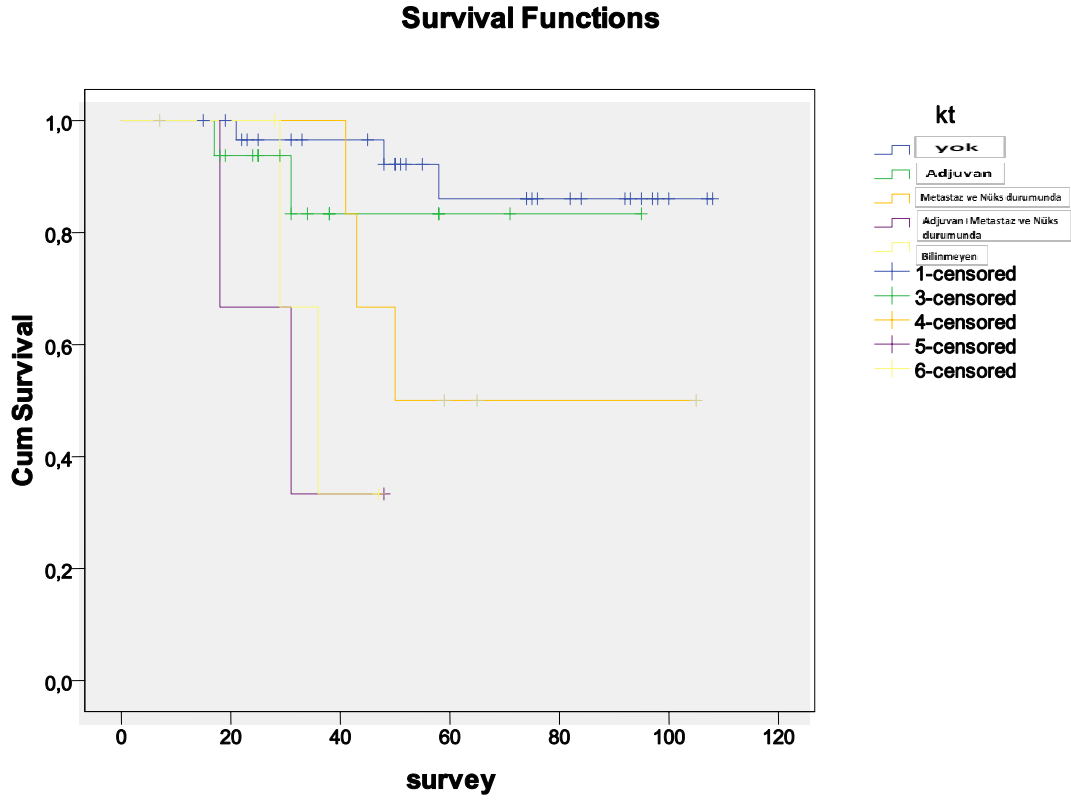
Paraaortik Radyoterapi uygulanmayanlarda % 86; radyoterapi uygulananlarda % 54.5 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.001$).



Şekil_26: Paraaortik Radyoterapi Alımına Göre Sağkalım

Kemoterapi Durumuna Göre Sağkalım:

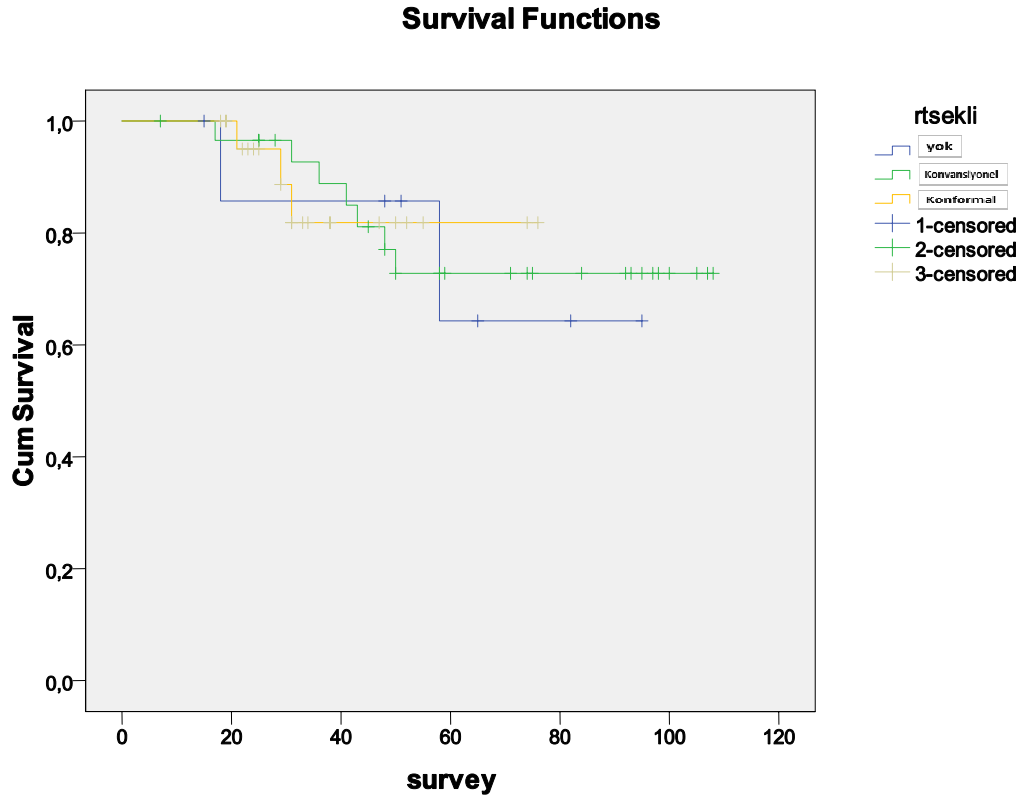
KT almayanlarda % 90.3; adjuvan KT alanlarda % 87.5; metastaz ve nüks durumuna KT alanlarda % 33.3 ve hem adjuvan hem de metastaz ve nüks durumunda KT alanlarda sağkalım % 50 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.003$).



Şekil_27: Kemoterapi Alımına Göre Sağkalım

RT Şekline Göre Sağkalım:

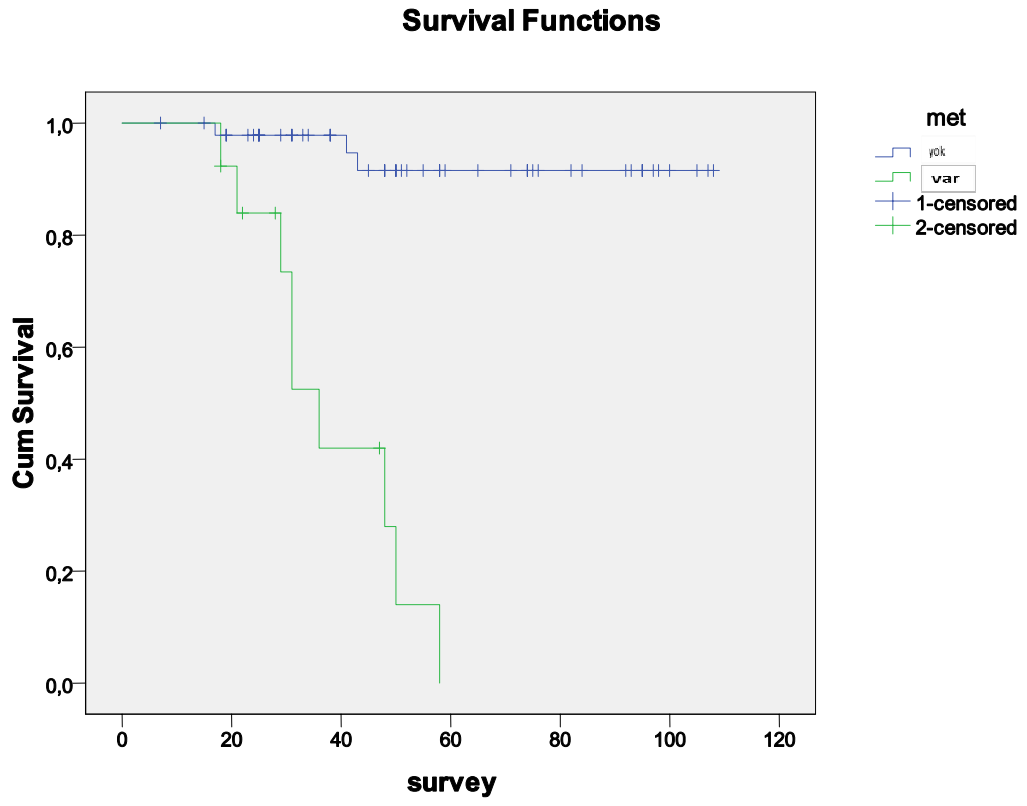
Konvansiyonel RT alanlarda % 76.7; konformal radyoterapi uygulananlarda % 87 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.989)



Şekil_28: RT Şekline Göre Sağkalım

Metastaz Durumuna Göre Sağkalım:

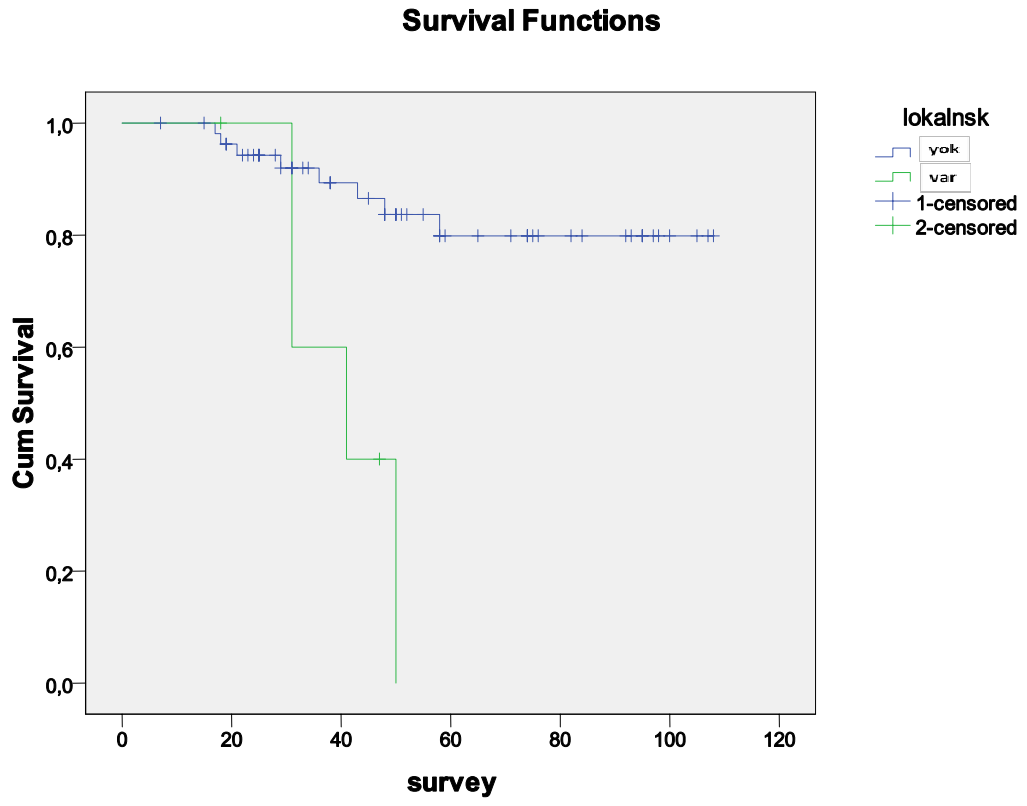
Metastaz olmayanlarda sağkalım % 92.8 iken metastaz olanlarda % 30.8 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.0001$).



Şekil_29: Metastaz Durumuna Göre Sağkalım

Lokal Nüks Durumuna Göre Sağkalım:

Lokal nüks olmayanlarda % 85.5 ve olanlarda % 33.3 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlıydı. ($p = 0.001$).



Şekil_30: Lokal Nüks Durumuna Göre Sağkalım

Tablo_21: 5 Yıllık Genel Sağkalım Sonuçları

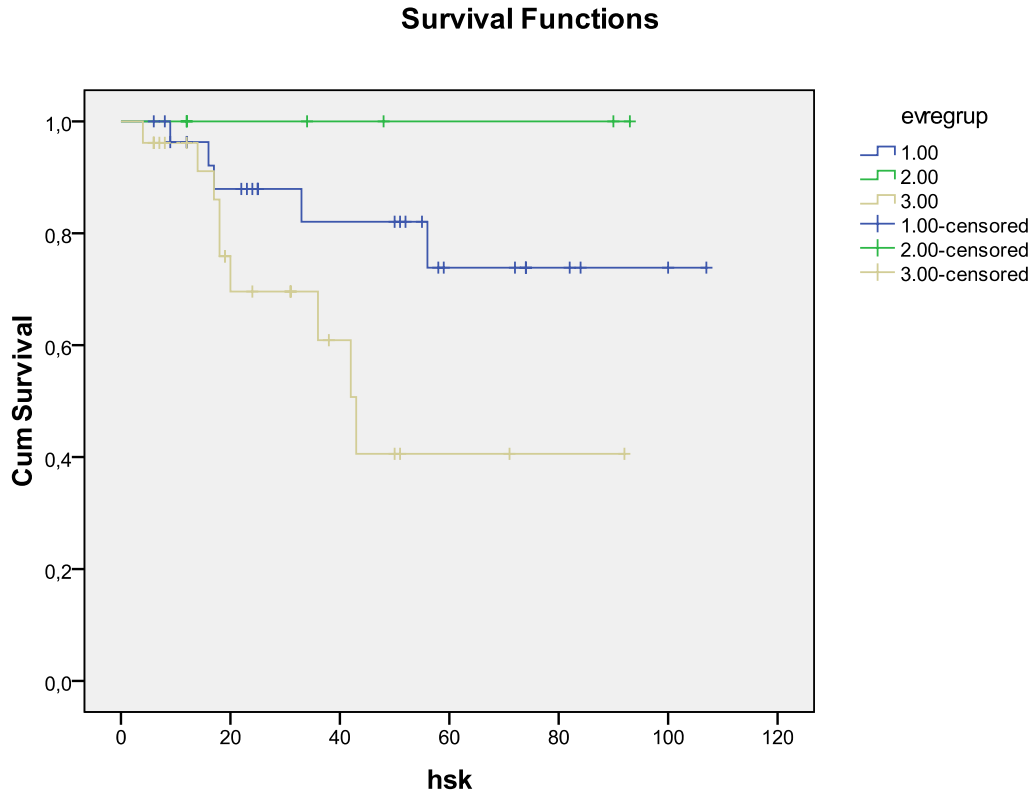
Gruplar	Özellikler	Sayı ve yüzdesi	Oran (%)	P değeri
Yaş	≤60 >60	33 (%54) 28 (% 46)	75.8 60.7	0.127
Evre	1 2 3	29 (% 47.5) 6 (% 9.8) 26 (% 42.6)	82.8 100 73.1	0.129
Grade	1 2 3-4 Bilinmeyen	7 (% 11.5) 25 (% 41) 27 (% 44.3) 2 (% 3.3)	57.1 88 77.8	0.605
Patolojik tip	Endometrioid Diğer (seröz, müsinöz, clear cell, mixed tip)	53 (% 86.3) 8 (% 13.1)	79.2 87.5	0.603
Lenf tutulumu	Yok Pelvik lenf nodu Paraaortik lenf nodu Pelvik + Paraaortik lenf nodu	41 (% 67.2) 6 (% 10) 4 (% 6.6) 10 (% 16.4)	85.4 83.3 75 60	0.08
Lenfovasküler invazyon	Yok Var	34 (% 55.7) 27 (% 44.3)	88.2 70.4	0.074
Endoservikal invazyon	Yok Var	37 (% 60.7) 24 (% 39.3)	81.1 79.2	0.943
Serozal invazyon	Yok Var	57 (% 93.4) 4 (% 6.6)	81 50	0.034
Menopoz yaşı	Premenopoze Erken ≤52 Geç ≥53 Bilinmeyen	9 (% 14.8) 26 (% 42.6) 7 (% 11.5) 19 (% 31.1)	88.9 76.9 100	0.514
Hipertansiyon	Yok Var Bilinmeyen	32 (% 52.5) 21 (% 34.4) 8 (% 13.1)	84.4 81	0.772
Diabet	Yok Var Bilinmeyen	38 (% 62.3) 15 (% 24.6) 8 (% 13.1)	84.2 80	0.560
Sigara	Yok Var Bilinmeyen	51 (% 83.6) 4 (% 6.6) 6 (% 9.8)	80.4 75	0.802

Doğum sayısı	≤1 2-4 ≥5 Bilinmeyen	13 (% 23.3) 20 (% 32.8) 20 (% 32.8) 8 (% 13.1)	92.3 85 80	0.361
HRT	Yok Var Bilinmeyen	52 (% 85.2) 2 (% 3.3) 7 (% 11.5)	78.8 100	0.609
Operasyon tipi	TAH-BSO TAH-BSO- BPND	8 (%13) 53 (%87)	75 81	0.791
Myometrial invazyon	<%50 ≥%50	15 (% 24.6) 46 (% 75.4)	80 80.4	0.943
Adneks tutulumu	Yok Var	58 (% 91.8) 5 (% 8.2)	78.6 100	0.471

HASTALIKSIZ SAĞKALIM

Hastaliksız sağkalım minumum 4 ay maximum 107 ay ve ortalama hastaliksız sağkalım 36,5 ay olarak hesaplandı. Genel hastaliksız sağkalım 2 yıllık ve 5 yıllık sırasıyla% 85.2 ve % 77 olarak tespit edildi.

Evrelere Göre Hastaliksız Sağkalım: Evre 1 de 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 89.7, 5 yıllık hastaliksız sağkalım % 82.8; evre 2’de 2 yıllık ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları % 100 ve evre 3’de 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 77 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı % 65.4 olarak bulundu (p=0.042).



Şekil_31: Evrelere Göre Hastaliksız Sağkalım

Diğer prognostik faktörlerde istatistiksel olarak hesaplandı. Anlamlı olarak görülmedi (p>0.05)

Tablo_22: 5 Yıllık Hastalıksız Sağkalım Sonuçları

Gruplar	Özellikler	Sayı ve yüzdesi	Oran (%)	P değeri
Yaş	≤60	33 (% 54)	72.7	0.956
	>60	28 (% 46)	82.1	
Evre	1	29 (% 47.5)	82.8	0.04
	2	6 (% 9.8)	100	
	3	26 (% 42.6)	65.4	
Grade	1	7 (% 11.5)	57.1	0.526
	2	25 (% 41)	72	
	3-4	27 (% 44.3)	85.2	
	Bilinmeyen	2 (% 3.3)	100	
Patolojik tip	Endometrioid	53 (% 86.3)	75.5	0.466
	Diğer (seröz, müsinöz, clear cell, mixed tip)	8 (% 13.1)	87.5	
Lenf nodu tutulumu	Yok	41 (% 67.2)	80.5	0.061
	Pelvik lenf nodu	6 (% 10)	83.3	
	Paraaortik lenf nodu	4 (% 6.6)	50	
	Pelvik + Paraaortik lenf nodu	10 (%16.4)	70	
Lenfovasküler invazyon	Yok	34 (% 55.7)	76.5	0.722
	Var	27 (% 44.3)	77.8	
Endoservikal invazyon	Yok	37 (% 60.7)	75.7	0.915
	Var	24 (% 39.3)	79.2	
Serozal invazyon	Yok	57 (% 93.4)	77.2	0.682
	Var	4 (% 6.6)	75	

Menopoz yaşı	Premenopoze	9 (% 14.8)	77.8	0.547
	Erken ≤ 52	26 (% 42.6)	73.1	
	Geç ≥ 53	7 (% 11.5)	100	
	Bilinmeyen	19 (% 31.1)	73.7	
Hipertansiyon	Yok	32 (% 52.5)	78.1	0.611
	Var	21 (% 34.4)	81	
Diabet	Yok	38 (% 62.3)	81.6	0.380
	Var	15 (% 24.6)	73.3	
Sigara	Yok	51 (% 83.6)	80.4	0.288
	Var	4 (% 6.6)	50	
Doğum sayısı	≤ 1	13 (% 23.3)	84.6	0.738
	2-4	20 (% 32.8)	80	
	≥ 5	20 (% 32.8)	75	
	Bilinmeyen	8 (% 13.1)		
HRT	Yok	52 (% 85.2)	78.8	0.377
	Var	2 (% 3.3)	100	
	Bilinmeyen	7 (% 11.5)		
Operasyon tipi	TAH-BSO	8 (% 13)	75	0.737
	TAH-BSO-BPND	53 (% 87)	77.4	
Myometrial invazyon	< 50	15 (% 24.6)	73.3	0.850
	≥ 50	46 (% 75.4)	78.3	
Adneks tutulumu	Yok	58 (% 91.8)	78.6	0.274
	Var	5 (% 8.2)	60	

LOKAL KONTROLE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Vajinal brakiterapi uygulanan hastaların %7.7'sinde nüks gelişirken brakiterapi uygulanmayan hastaların %22.2'sinde lokal nüks gelişmiştir. İstatiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$)

Eksternal radyoterapi almayan hastalarda lokal nüks gelişmezken konformal veya konvansiyonel şekilde radyoterapi uygulanmış olan hastalarda sırasıyla %13 ve %10 lokal nüks gelişmiştir. İstatiksel olarak anlamlıdır ($p=0.002$)

Tablo_23: Lokal Nükse Etki Eden Faktörler

	Lokal Nüks		P değeri
Brakiterapi	Yok	Var	
yok	7 (%77)	2 (%23)	<0,001
var	48 (%92)	4 (%8)	

	Lokal Nüks		P değeri
Eksternal radyoterapi	Yok	Var	
Yok	8 (%100)	0	<0,002
Konvansiyonel	27 (%90)	3 (%10)	
Konformal	20 (%87)	3 (%13)	

5. TARTIŞMA

Endometrium Karsinoma tanısıyla cerrahi operasyon sonrası Aralık 2003 ile Aralık 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran ve adjuvan eksternal radyoterapi ve brakiterapi uygulanan 61 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Uterus kanseri genellikle 55 ile 85 yaş arası postmenopoze kadınlarda görülür. Pik yaptığı yaş grubu 100.000 kadında 90 oranıyla 65-69 dur. Kırk yaş altı kadınlarda görülme sıklığı ise % 5 den azdır. Çalışma grubumuzda hastaların yaşları 36 ile 82 arasındaydı (median yaş:59). Otuz hasta (% 49,1), 60 yaş ve üzeri, 31 hasta (% 50,9) 60 yaşının altındaydı. Kırk yaş altında 2 hasta (% 3,2) mevcuttu.

Endometrium kanserinin gerçek sebebi bilinmemekle birlikte karşılanmamış östrojene maruziyet ana sebep olarak görülmektedir .^(18,19) Geç menopoza, erken menarş, nulliparite, obezite riski arttırmaktadır. Elli iki yaşından sonra menopoza giren kadınlarda risk 2,5 kat artmaktadır. Benzer şekilde nulliparlarda da risk artmaktadır. Endometrium kanserli hastaların % 25-30'u nullipardır. Çalışmamızda 9 hasta (% 14,7) nullipardır.

Östrojen replasman tedavisi endometrium kanseri için risk faktörüdür .^(18,19) Oral kontraseptifler özellikle östrojen yüksek, progesteron az veya zayıf olanları risk faktörüdür. .^(18,19) Progesteron endometrium kanserine karşı koruyucu olarak görülmektedir. Postmenopozal hormon replasman tedavisi ise invaziv meme kanseri riskini arttırırken, endometrium ve kolon kanseri riskini arttırmamaktadır ⁽²⁰⁾. Çalışmamızda 2 hasta hormon replasman tedavisi almıştır. Prognostik faktör olarak görülmemiştir.

Tamoksifen meme kanseri tedavisinde oldukça sık kullanılan bir ajandır. Tamoksifen endometrium kanseri için risk faktörüdür. Özellikle 50 yaş ve üzeri kadınlarda risk daha da fazladır. Çalışmamızda da 2 hasta meme kanseri nedeniyle tamoksifen tedavisi almış olan hastalardır.

Obezite endometrium kanseri açısından major risk faktörüdür .^(72,73) Dokuz – yirmi üç kg arası fazla kilosu olanlarda risk 3 kat artarken 23 kg üzerinde fazla kilosu olanlarda risk 10 kat artar. .^(18,19)

Endometrium kanserinde bir risk faktörü teşkil etmesi açısından diabetes mellitus ve hipertansiyonun etkisi tartışmalıdır ^(2,18,19,21). Bu faktörler daha çok obezite ile birlikte etki etmektedir. Çalışmamızda 15 (%24.6) hastada diabet; 32 (%52.5) hastada hipertansiyon mevcuttu.

Sigara pek çok kanserin aksine endometrium kanserinde koruyucu olabilir. Bunun sebebi sigaranın antiöstrojenik özelliği, düşük vücut ağırlığı sağlaması ve erken menopoz olabilir. Çalışmamızda sigara içimi prognostik bir faktör olarak bulunmamıştır (p=0.802).

Alkol endometrium kanserinden koruyucu bir faktör olarak görülmektedir. Bunun sebebi alkolün endojen östrojeni azaltmasıdır. ^(2,18,19,21).

Endometrium kanserinin genetik predispozan hastalıkların başında Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC) gelmektedir. HNPCC endometrium kanserinin % 5 'inde mevcuttur. Lynch Sendromu 2'de endometrium kanseri, gastrik adenokarsinom, over kanseri, ince barsak kanseri, pankreas ve safra yolları kanseri, üreterin ve renal pelvisin transisyonel hücreli kanseri, cilt kanseri (Muir-Torre Sendromu) olabilir. Çalışmamızda böyle kalıtsal bir hastalık tespit edilmemiştir. Sadece bir hastada takiplerde pankreas adenokarsinom gelişmiştir.

Erken bulgu vermesi nedeniyle tanı aldığı sırada endometrium kanserlerinin % 75'i uterus ile sınırlıdır. Tedavi başarısızlıklarının çoğu lokal bölgesel hastalık özellikle de bölgesel lenf nodlarındaki hastalığı kontrol etmedeki sorunlardan kaynaklanmaktadır. Bu durum lokal tedavilerin öne çıkmasına neden olmuştur.

Cerrahi tedavi esas yaklaşımdır. TAH + BSO standart tedavi şemasıdır ^(2,6,7). Lenfadenektomi evre 1B ve yukarısına veya grade 3 hastalara tavsiye edilir. Adjuvan Radyoterapi yerel yinelemeyi anlamlı şekilde azaltır fakat genel sağkalıma katkısı yoktur ^(65,75)

Gros servikal tutulumu olan hastalarda yani makroskopik evre 2 hastalarda radikal histerektomi yapılabilir. Radikal histerektomi potansiyel parametrial hastalığı temizleyebilir ama TAH-BSO ve pelvik radyoterapiden daha fazla sağkalım avantajı sağladığı gösterilememiştir.

Sartori ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 203 evre 2 endometrium kanserli hasta basit histerektomi ve radikal histerektomi gruplarına ayrılmış. 5 yıllık

sağkalım basit histerektomide % 79, radikal histerektomi yapılan hastalarda % 94 olarak 10 yıllık sağkalım ise basit histerektomide % 74 ve radikal histerektomi grubunda % 94 olarak tespit edilmiştir (p>0.05) ⁽⁶⁾.

Ayhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastalar basit histerektomi, Adjuvan Radyoterapi ve radikal histerektomi gruplarına ayrılmış. 5 yıllık hastalıksız sağkalım basit Histerektomi + Radyoterapi kolunda % 81 iken radikal histerektomi kolunda % 83; genel sağkalım sırasıyla % 85 ve % 90 olarak değerlendirilmiştir. Sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.⁽⁷⁾

Pelvik ve paraaortik lenfadenektominin veya lenf nodu örnekleme olduğu oldukça tartışmalı bir konudur. Lenfadenektomi yapılan hastalarda pelvik lenf nodu tutulum oranı % 5-18 arasında değişmektedir. Pelvik ya da paraaortik lenf nodu tutulumunda ise kötü prognoz ortaya çıkmakta ve 5 yıllık sağkalım % 44-52 civarında olmaktadır ⁽⁴⁵⁾.

Creasman'ın çalışmasında endometrium kanserinde histolojik olarak grade 1 hastalarda myometrial invazyon olmadığında pelvik paraaortik lenf nodu tutulumu gözlenmemiştir, yine grade 1 olan fakat iç 1/3 myometrial invazyon görülen vakalarda % 3 oranında pelvik lenf nodu tutulumu, % 1 oranında ise paraaortik lenfnodu tutulumu gözlenmiştir. Grade 3 dış myometrial invazyonu olan hastalarda ise pelvik lenf nodu tutulumu % 34 iken paraaortik lenf nodları için bu oran % 24'e kadar çıkabilmektedir.⁽⁴⁵⁾

GOG-99 çalışmasında 392 hasta evre 1B, 1C, 2A olan hastalar TAH-BSO-BPLND + RT ve TAH-BSO-BPLND sonrası izlem kollarına randomize edildi. RT alan kolda rekürrens daha azdır (p=0.007). Sağkalımda anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada 2 risk grubu belirlenmiştir; Yüksek risk ve düşük risk. Risk faktörleri; yaş, grade (2-3), LVSI, derin myometrial invazyon (1/3'ten fazla) olarak belirlenmiştir. Yetmiş yaşından büyük ve bir risk faktör varlığı, elli yaşından büyük ve iki risk faktörü ya da yaştan bağımsız üç risk faktörü, yüksek riskli grubu oluşturmaktadır.

Aalders ve ark.nın çalışmasında evre 1 olan 540 hasta cerrahi sonrası RT ve sadece cerrahi kollarına ayrılmış. Vajinal ve pelvik rekürrens RT kolunda daha düşük olarak saptandı (p<0.01). Fakat 5 yıllık hertürlü sağkalımda fark saptanmadı. (% 89 a karşın % 91) ⁽⁷⁶⁾

Creutzberg ve ark.'nın PORTEC-1 çalışmasında 715 evre 1 endometrium kanserli hasta TAH + BSO ve TAH + BSO +Radyoterapi kollarına randomize edilmiş.

Radyoterapi alan grupta yerel yineleme % 4 iken izlem kolunda % 14 olarak bulunmuş. Fakat genel sağkalımda iki grup arasında fark olmadığı belirtilmiştir ⁽⁶⁵⁾.

ASTEC metaanalizinde orta riskli ve erken evre yüksek riskli 905 hasta cerrahi ve Cerrahi + Adjuvan radyoterapi kollarına randomize edilmiş. Her iki grupta da 5 yıllık genel sağkalım % 84 olarak tespit edilmiş. Adjuvan radyoterapi sağkalıma katkısı gösterilememiş fakat yerel kontrole katkısı gösterilmiştir ($p<0.005$) ⁽⁷⁵⁾

Keys ve ark.'nın çalışmasında (GOG-99) adjuvan pelvik radyoterapi yerel-bölgesel kontrolü arttırmıştır. Ayrıca hastalıksız sağkalımda katkısı olmuştur fakat genel sağkalıma katkısı gösterilememiştir. RT uygulanan hastalarda izole vajinal nüks %1.6 (90% CI=0.6-3.9%) iken izlem kolunda %7.4 (90% CI=4.9-11.0%) olarak tespit edilmiş ⁽⁴⁸⁾

Bu çalışmalara karşılık 2 büyük retrospektif SEER analizi yüksek riskli hastalarda adjuvan radyoterapinin genel sağkalıma katkısı olduğunu göstermiştir. ^(77,78)

Lee ve ark.'nın 21.249 hastayı kapsayan SEER analizinde evre 1C hastalarda grade 1,2,3 hastalarda (yeni evrelemede 1B) hastalarda adjuvan radyoterapi genel sağkalıma katkıda bulunmuştur. Beş yıllık genel sağkalım oranları evre 1C/grade 3 ve 4 hastalarda 56 yaş altında RT uygulananlarda % 86 ve RT uygulanmayanlarda % 77; 56 – 75 yaş arasında ise bu oranlar % 66 ve % 56 olarak tespit edilmiş. ⁽⁷⁸⁾

GOG-99 ve PORTEC çalışmaları göstermiştir ki lokal yineleme en çok vajinada olmaktadır. Bu da vajinal brakiterapinin tek başına ve/veya eksternal radyoterapiye eklenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

PORTEC-2 çalışması evre 1 ve 2 olan orta-yüksek riskli (60 yaş üstü evre 1C grade 1-2 hastalar veya evre 1B grade 3 hastalar , evre 2A hastalar) endometrium kanserli hastalarda pelvik RT ile yalnız brakiterapiyi karşılaştırmış ve her iki modaliteninde mükemmel vajinal ve pelvik kontrol sağladığını ortaya koymuştur. Genel sağkalımda ve hastalıksız sağkalımda iki grup arasında fark yoktur. Grade 1-2 gastrointestinal yan etkiler eksternal radyoterapi kolunda daha fazladır. ⁽⁷⁹⁾

Vajinal brakiterapi, pelvik radyoterapi'ye göre daha az yan etkiye yol açması nedeniyle, adjuvan radyoterapi gereken pek çok hastada pelvik radyoterapiye iyi bir alternatiftir.

Vajinal brakiterapi ve eksternal radyoterapi seçimi yaparken dikkatli davranılmalı, patolojik bulgular iyice değerlendirilmelidir. PORTEC 1ve PORTEC 2

çalışmalarının ikisinde eski evrelendirmeye evre 1C grade 3 (yeni FIGO evrelemesinde evre 1B grade 3'e tekabül eder) hastaları brakiterapi dışında tutmuştur.

Çalışmamızda da brakiterapi uygulanan hastalarda yerel yineleme %7.7 iken çeşitli nedenlerle brakiterapi uygulanmayan hastalarda yerel yineleme % 22.2'dir. Brakiterapi yerel yinelemede etkin bir tedavi yöntemidir ($p<0.001$).

Ayrıca çalışmamızda eksternal radyoterapi uygulama şekilleri incelenmiş, konvansiyonel ve konformal radyoterapi uygulamalarının yerel kontrolde farklı etkisi gösterilememiştir. Fakat eksternal radyoterapi almayan sadece brakiterapi uygulanan grupta lokal nüks gelişmemiştir. İstatiksel olarak anlamlıdır ($p=0.002$). Bunun sebebi eksternal radyoterapi almayan sadece vajinal brakiterapi alan hastaların düşük evre ve düşük riske sahip olması olabilir. Hastalarımızın 30'una konvansiyonel, 23'üne konformal radyoterapi uygulanmıştır. Beş yıllık sağkalım konvansiyonel RT alanlarda % 76.7; konformal radyoterapi uygulananlarda % 87 olarak tespit edildi. Konformal radyoterapi uygulananlarda sağkalım daha iyiydi ama istatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.989$).

Rezektabl endometrium kanserinde yineleme oranlarıyla baş edebilmek için pek çok tedavi yöntemi denenmiştir. Bu hastalarda radyoterapi'nin etkinliği 1930'lardan beri bilinmektedir.⁽⁸⁰⁾ Yerel kontrolü arttırdığı 1953 yılında Arneson tarafından tanımlanmıştır.⁽⁸¹⁾ Günümüzde de cerrahi sonrası radyoterapi pekçok merkezde uygulanan bir tedavi şekli durumundadır.

Adjuvan radyoterapi, eksternal radyoterapi ve/veya vajinal brakiterapi şeklinde olabilir. Kliniğimizde de postoperatif radyoterapi endikasyonu konulan hastalara eksternal radyoterapi ve /veya vajinal brakiterapi uygulanmıştır.

Pek çok retrospektif ve prospektif çalışma göstermiştir ki endometrium kanserinde tümörün evresi, grade'i, hasta yaşı, histolojik tipi, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon pozitifliği sağkalımda ve nüksde en önemli prognostik faktörlerdir.⁽⁷⁶⁾

Genç hastalarda prognoz daha iyidir. Prognozun iyi olması muhtemelen düşük grade ve invazyonun yüzeysel olması ile açıklanabilir. Bölükbaşı ve ark.nın çalışmasında 60 yaş ve altı hastalarda 5 yıllık sağkalım % 69,7 ; 60 yaş üstü hastalarda 5 yıllık sağkalım % 51,8 olarak tespit edilmiş.⁽⁸²⁾ Çalışmamızda 60 yaş ve altı hastalarda 5 yıllık sağkalım % 75,8 ve 60 yaş üstü hastalarda % 60,7 olarak tespit edildi. İstatiksel

olarak anlamlı olmamakla birlikte 60 yaş ve altında 5 yıllık sağkalım daha yüksektir ve literatürle uyumludur.

Hastalarımızdan 9 (% 14,8) tanesi premenopozde diğerleri 33 tanesi (% 54) postmenopozde hastalardır. Hastalarımızın epidemiyolojik özellikleri literatürle uyumludur.⁽³⁾ Çalışmamızda hastalar premenopozde, erken menopozde ≤ 52 ve geç menopozde ≥ 53 hastalar olarak ele alınmıştır. Menopoz durumuna göre sağkalım ve hastalıksız sağkalım farkı saptanmamıştır ($p=0.514$ ve $p=0.547$).

Erken bulgu vermesi nedeniyle tanı aldığı sırada endometrium kanserlerinin % 75'i uterus ile sınırlıdır. Literatürde % 36 evre 1, % 23 evre 2, % 42,2 evre 3, olarak tespit edilmiş. Çalışmamızda evre 1 % 47,5, evre 2 % 9,8 ve evre 3 % 42,6 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda da erken evre endometrium kanseri daha fazladır ve literatür ile uyumludur.⁽³²⁾

Tümörün evresi en önemli prognostik faktördür. Evre arttıkça sağkalım azalır. Choi ve ark.'nın postoperatif adjuvan radyoterapi uyguladıkları çalışmada evre 1'de 5 yıllık sağkalım % 81,8; evre 2' de % 62,9 ve evre 3'de % 37 olarak tespit edilmiş.⁽³²⁾

Buldanlı ve ark.'nın 174 endometrium kanserli hastada yaptıkları çalışmada evre 1'de 5 yıllık sağkalım % 91,2; evre 2'de % 75,2 ve evre 3 ve 4 'de % 17,4 olarak hesaplanmıştır.⁽⁴⁾

Çalışmamızda evre 1'de 5 yıllık sağkalım % 82,8; evre 2'de % 100 ve evre 3'de % 73,1 olarak tespit edilmiştir. Evre 3'de sağkalım azalmakla birlikte evre 2 'de sadece 6 hasta olup hasta sayısının azlığı nedeniyle değerlendirme yeterli derecede güvenilir değildir ($p=0.129$).

Endometrium kanserlerinin çoğu epitelyal kanserlerdir (% 95) ^(23,24) . Epitelyal kanserlerin hemen hemen tamamı adenokarsinomdur ^(23,24) . Endometrium adenokarsinomlarının en sık tipi endometrioid adenokarsinomdur (% 75). Diğer histolojik tipler seröz (% 5–10), müsinöz (% 1- 3), berrak hücreli (% 1-5) dir. Çalışma grubumuzda endometrioid adenokarsinom 53 hastada (% 86,3) , 3 hastada (% 4,9) seröz karsinom, 3 hastada (% 4,9) mixt karsinom, 1 hastada berrak hücreli karsinom ve 1 hastada müsinöz karsinom mevcuttu. Literatürle uyumlu bulunmuştur.^(23,24) Endometrioid adenokarsinom histolojisine sahip hastalar daha iyi prognoza sahiptir. Literatürde endometrioid adenokarsinom histolojisine sahip hastalarda 5 yıllık sağkalım % 60,4 iken diğer histolojiler % 47,4 olarak tespit edilmiş.⁽⁸²⁾ Çalışmamızda

endometrioid adenokarsinom histolojisine sahip hastalarda 5 yıllık sağkalım % 79.2 iken diğer histolojilerde % 87.5 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı değildir (p=0.603). Endometrioid adenokarsinom dışı histolojilerde çok hasta bulunmadığından burada da istatiksel analiz yapmak güvenilir değildir.

Myometriumda tutulum olması ve invazyon derinliği lenf nodu tutulumu ile koreledir ⁽²⁷⁾. Endometriumda lenfatikler oldukça azdır ama myometriuma ve lenfatikten oldukça zengin olan subserozaya penetre oldukça lenfatik tutulum artar. Uterusun fundusunun lenfatikleri doğrudan paraaortik lenf nodlarına drene olur. Tipik olarak internal ve external iliak lenf nodları, paraaortik lenf nodlarından izole olarak ilk tutulan lenf nodlarıdır. Paraaortik nodlara fundustan infundibulopelvik ligamentler boyunca doğrudan yayılımda olabilmektedir. Paraaortik lenf nodu metastazı olan olguların genellikle 2/3'ünde pelvik metastaz görülürken, izole paraaortik metastaz nadir olarak gözlenmektedir ⁽²⁷⁾. Çalışmamızda 6 hastada (% 9.8) pelvik lenf nodu tutulumu mevcut, 4 hastada (% 6.6) paraaortik lenf nodu tutulumu mevcut ve 10 hastada (% 16.4) hem pelvik hem de paraaortik lenf nodu metastazı saptanmıştır. İzole paraaortik lenf nodu tutulumu nadirdir. Myometrium tutulumu <% 50 olan hastaların % 40'ında lenf nodu metastazı varken myometrium tutulumu ≥% 50 hastalarda % 30.5'inde lenf nodu metastazı vardır. İstatiksel olarak anlamlı değildir (p=0.764). Ancak burada da hasta sayılarının dağılımında eşitsizlik vardır. Literatürde myometriumda % 50'den az invazyon olanlarda sağkalım % 65 iken % 50'den fazla invazyon olanlarda % 54.8 olarak hesaplanmış.⁽³²⁾ Çalışmamızda % 50'den az myometrial invazyon olanlarda sağkalım % 80 iken % 50'den fazla olanlarda % 80.4 olarak hesaplandı. Bu da literatürle uyumlu değildir (p=0.943). Bu durumların oluşmasında patolojik değerlendirmenin farklı merkezler tarafından yapılmış olması, standart değerlendirmenin yapılamamış olması önemli olabilir.

Tümörün diferansiasyon derecesi prognozu belirlemede önemlidir. Literatürde grade 1 hastaların 5 yıllık sağkalım sonuçları % 71.4; grade 2 hastaların % 50; grade 3 hastaların ise % 50.9 dur.⁽³²⁾ Çalışmamızda grade 1 için sağkalım % 57.1; grade 2 için % 88 ve grade 3 için ise % 77.8 dir. İstatiksel olarak anlamlı değildir (p=0.605). Burada da patolojilerin değişik merkezlerde bakılmış olması etkili olmuş olabilir.

Literatürde LVI olanlarda sağkalım % 54.7 iken, olmayanlarda % 56,9 olarak hesaplanmış.⁽³²⁾ Çalışmamızda LVI tutulumu olmayanlarda sağkalım % 88.2, olanlarda

% 70.4 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte LVI tutulum olmayanlarda sağkalım daha iyi olarak hesaplandı ($p=0.074$).

Lenf nodu tutulumu evrelemeyi değiştiren parametrelerden biridir. Literatürde lenf nodu tutulumu olmayanlarda sağkalım % 65.8; pelvik lenf nodu tutulumu olanlarda %33.3 ve paraaortik lenf nodu tutulumu olanlarda % 25 olarak hesaplanmıştır.⁽³²⁾ Çalışmamızda ise lenf nodu tutulumu olmayanlarda % 85.4; pelvik lenf nodu tutulumu olanlarda % 83.3 ve paraaortik lenf nodu tutulumu olanlarda % 75 olarak hesaplandı. İstatiksel olarak anlamlı değildi. Fakat paraaortik lenf nodu tutulumu olanlarda sağkalım düşmektedir ($p=0.08$).

Adneks tutulumu evrelemeyi değiştiren parametrelerden biridir. Literatürde adneks tutulumu olmayanlarda sağkalım % 66 iken olanlarda % 18 olarak hesaplanmıştır.⁽⁸²⁾ Çalışmamızda adneks tutulumu olmayanlarda sağkalım % 78.6; tutulum olanlarda ise % 100 olarak hesaplandı. İstatiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.471$). Adneks tutulumu olan hasta sayısının yalnızca 5 olması nedeniyle güvenilir değildir.

Serozal invazyon evreyi değiştiren parametrelerden biridir. Literatürde seroza invazyonu olmayanlarda sağkalım % 68.9; olanlarda % 33.3 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda seroza invazyonu olmayan hastalarda sağkalım % 82.5 iken olanlarda % 50 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlıdır ($p=0.034$).

Doğum sayısının fazla olması endometrium kanserinden koruyucu gibi görünmektedir fakat kanserli hastada doğum sıklığı prognozu olumlu etkileyen bir faktör değildir. Literatürde 1 ve daha az doğum yapan kadınlarda 5 yıllık genel sağkalım % 68.6; 2-4 doğum yapanlarda % 63,8; 5 ve üzeri doğum yapanlarda % 50 olarak tespit edilmiştir.⁽³²⁾ Çalışmamızda ise doğum sayısı genel sağkalımda ve hastalıksız sağkalımda anlamlı fark bulunmamıştır ($p= 0.361$ ve 0.738).

Tablo_24: Değişik Çalışmalarda 5 yıllık Sağkalım Sonuçları

Özellikler	Buldanlı (4) n=174	Choi (32) n=61	Bölükbaşı (82) n=83
	Oran (%)		
Evre 1 2 3	91.2 75.2 17.4	81.8 62.9 37	
Yaş ≤60 >60	<50 - 97.1 ≥50 - 79.4		69.7 51.8
Grade 1 2 3	94.1 83.1 56.3	71.4 50 50.9	60 61 45
Myometrial invazyon <%50 ≥50		65 54.8	53.6 50.3
Doğum sayısı ≤1 2-4 ≥5		68.6 63.8 50	
Histolojik Tip -endometrioid -diğer	90.8 61.8	60.6 42.9	60.4 47.4
Adneks tutulumu (-) (+)			66.2 18.8
Lenf nodu tutulumu (-) Pelvik nod Parsaortik nod		65.8 33.3 25	
LVI (-) (+)		54.7 56.9	67 56.8
Operasyon tipi -TAH+BSO TAH+BSO+BPND	72 86	48.6 74.1	

Uzak metastaz pek çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da en önemli başarısızlık paterndir. Endometrium kanserinden en sık ölüm nedeni uzak metastazdır. Çalışmamızda 13 hastada (% 21) metastaz gelişmiştir. Sağkalımlarımızı etkileyen prognostik faktörlerden biridir (p<0.0001). Bu paterndeki genel başarısızlık başta kemoterapi olmak üzere başka tedavi modalitelerini gündeme getirmiştir⁽⁷⁶⁾

Park ve ark'nın yapmış olduğu bir metaanalizde 1.208 endometrium kanserli hasta adjuvan radyoterapi ve adjuvan radyoterapi + kemoterapi kollarına ayrılmış. Adjuvan radyoterapiye kemoterapi eklenmesi ileri evre hastalarda genel sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma fayda ederken (hazard oranı: genel sağkalım için 0,53 ve hastalıksız sağkalım için 0,54) , erken evre (evre 1-2) hastalıkta faydası gösterilememiştir.⁽⁸³⁾

Randall ve arkadaşlarının çalışmasında (GOG 122 çalışması) 396 hasta evre 3 ve metastatik olmayan evre 4 hastalar tüm abdominopelvik radyoterapi ile doxorubisin-sisplatin bazlı kemoterapi karşılaştırılmıştır. Kemoterapi kolunda anlamlı şekilde progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda düzelme gözlenmiştir. Fakat toksisite artmış, pelvik başarısızlık oranları artmıştır. Altmış aylık takip sonucunda kemoterapi kolunda % 55 hasta hayattayken diğerkolda bu oran % 42 dir.⁽⁶⁸⁾

EORTC-55991 çalışmasında evre 1, 2, 3A, 3C olan 372 hasta sadece radyoterapi ve radyoterapi + adjuvan kemoterapi (pre - postradyoterapi) karşılaştırılmıştır. Kemoterapi standart değildi. Dört şekilde düzenlenmişti. Doxorubicin/sisplatin, paclitaxel/doxorubicin/sisplatin, paclitaxel/platinum, paclitaxel/sisplatin/epirubicin rejimleri kullanıldı. Kemoterapi kolunda progresyonsuz sağkalımda % 7 düzelme gözlendi (5 yıllık takipte 79 % vs. 72 %, $p = .03$) ama genel sağkalımda anlamlı fark gösterilememiştir. (82 % vs. 74 % $p = .08$)⁽⁶⁹⁾

GOG-209 çalışmasında evre 3, 4 ve tekrarlayan endometrium kanserli 342 hasta standart doksorubisin + sisplatin ile 24 saatlik doksorubisin + sisplatin karşılaştırılmış. Yüz altmış dokuz hasta standart doksorubisin + sisplatin alırken 173 hasta 24 saatlik doksorubisin + sisplatin kemoterapisi almış. Tedaviye cevap standart kolda % 46 iken diğerkolda % 49 olarak tespit edilmiş. İstatiksel olarak anlamlı bulunmamış ($p=0.26$). Sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarıda benzer bulunmuştur.⁽⁸⁴⁾

KT progresyonsuz sağkalımı artırır, ileri evre endometrium kanserinde progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda faydalı olabilir. Fakat KT ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

Postoperatif RT efektif ve güvenli bir yöntemdir. Adjuvan tedavi uzak metastaz ve lokal nüksü azaltmak için kullanılmalıdır. Uzak metastaz için KT modaliteleri geliştirilmelidir. Cerrahi de lenf nodu diseksiyonu tartışmalıdır. Özellikle erken evre endometrium kanserinde lenfadenektominin yerini belirleyecek daha iyi dizayn edilmiş (her hasta için standart olarak renal vene kadar yapılacak paraaortik lenfadenektomi gibi) çok merkezli, merkezlerin standardizasyonunun sağlandığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Endometrium kanserli birçok hastanın erken evrede tanı alması, erken evrede yapılan lenfadenektominin literatürdeki çalışmalar ışığında terapötik değerinin olmaması, sağkalımı arttırmaması nedeniyle klinik çalışmalar dışında düşük riskli hastalara pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmaması en doğru karardır.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik malignitedir. Kadınlarda 4.en sık kanserdir. Kadınlardaki tüm kanserlerin % 6'sıdır. Tüm kanser ölümlerinin %2'sidir. Bu çalışmayla hastaya, tümöre ve tedaviye bağlı prognostik faktörlerin, lokal ve bölgesel kontrol, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: İnönü Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na cerrahi sonrası Aralık 2003 ile Aralık 2011 tarihleri arasında adjuvan eksternal radyoterapi ve brakiterapi uygulanan 61 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların yaşı, tümör diferansiasyonu, tümör evresi, lenfovasküler invazyon, seroza invazyonu, myometrial invazyon, endoservikal tutulum, adneks tutulumu, lenf nodu tutulumu, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diyabet hastalığı, hormon replasman tedavisi alıp almaması, doğum sayısı, menopoz yaşı, kemoterapi durumu, vajinal brakiterapi, radyoterapi şekli ve dozları, lokal nüks değerlendirilmiştir.

Bulgular:

Hastaların yaşları 36 ile 82 arasındaydı (median yaş:59). Otuz hasta (% 49,1) 60 yaş ve üzeri, 31 hasta (% 50,9) 60 yaşının altındaydı. Kırk yaş altında 2 hasta (% 3,2) vardı. Altmış bir hastanın 53'ü (% 87) endometrioid adenokarsinom, 8'i (% 13) ise diğer adenokarsinom (seröz, müsinöz, clear cell, mixed tip) histolojisine sahipti. Yedi hasta Grade1 (% 11,5), 25 hasta Grade 2 (% 41), 27 hasta Grade 3-4 (% 44,3) histolojiye sahipti, 2 hastanın ise grade'i değerlendirilmemişti.

Yirmi dokuz hasta evre1 (% 48), 6 hasta (%10) evre 2, 26 hasta (% 42) evre 3 'dü. Hastaların 53'üne (% 87) TAH+BSO+BPLND, 8 hastaya (% 13) sadece TAH+BSO yapılmış.

Kırk bir hastada (% 67) lenf nodu tutulumu saptanmamış, 6 hastada (% 10) pelvik lenf nodu tutulumu mevcut, 4 hastada (% 6,6) paraaortik lenf nodu tutulumu mevcut iken 10 hastada (% 16,4) hem pelvik hem de paraaortik lenf nodu metastazı saptanmıştır.

Otuz hastaya konvansiyonel, 23 hastaya ise konformal radyoterapi uygulanmıştır. Sekiz hastaya ise eksternal radyoterapi uygulanmamış sadece brakiterapi uygulaması yapılmıştır.

Otuz bir hastaya (% 50,8) kemoterapi uygulanmamış, 16 hastaya (% 26,2) adjuvan kemoterapi, 3 hastaya (%4.9) metastaz ve nüks durumunda kemoterapi, 4 hastaya (% 6.6) ise adjuvan kemoterapi ve sonrasında metastaz ve nüks durumunda kemoterapi uygulanmıştır.

Radyoterapi dozumuz 4500-5040 cGy arasındaydı. Spinal kord dozu paraaortik radyoterapi uyguladığımız hastalarda 4600 cGy ile sınırlandırıldı. Fraksiyon dozumuz 180 ve 200 cGy olarak verildi.

Sonuçlar: 2 yıllık genel sağkalım % 93.4; 5 yıllık genel sağkalım % 80.3 olarak bulunmuştur. Ortalama sağkalım 51 aydır. Hastalıksız sağkalım 2 yıllık ve 5 yıllık sırasıyla% 85.2 ve % 77 olarak tespit edildi.

Genel sağkalım üzerine, serozal invazyon olması ($p=0.034$), metastaz olması ($p<0.0001$), paraaortik radyoterapi uygulanmış olması ($p=0.001$), KT alınması ($p=0.003$), lokal nüks olması ($p=0.001$) anlamlı bulundu. Hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı sonuç bulunamadı. Brakiterapi alan hastalarda lokal kontrol almayanlara göre daha yüksekti ($p<0.001$)

Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, endometrium kanseri, genel sağkalım, hastalıksız sağkalım

8.SUMMARY

Introduction and Purpose:

Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy. It is the fourth most common cancer in women. The incidence of endometrial cancers in women is % 6. In this study it was aimed to investigate the effects of the prognostic factors related to tumor, treatment and patient on local and regional control, overall survival and disease free survival.

Material and Method:

Sixty one patients patients who admitted to İnönü University Radiation Oncology Department between December 2003 and December 2011 suffering from adenocarcinoma of endometrium after surgical operation and adjuvant radiotherapy and brachytherapy were analyzed retrospectively. The age of the patients, differentiation, stage and lymphovascular, serosal, adnex, myometrial, endocervical invasion, lymph node metastasis, hypertension, diabetes, hormone replacement therapy, concurrent chemotherapy application, smoking, number of births, age of menopause, vaginal brachytherapy, radiotherapy modality and doses were assessed.

Results:

The median age was 59 (36-82) . There were 30 patients (49 %) aged over 60 and 31 patients (51 %) under 60. Two patients (3.6 %) under 40. In the histopathologic analysis of the tumor differentiation; 7 patients Grade1 (11.5 %), 25 patients Grade 2 (41 %), 27 patients Grade3-4 (44.3 %). Twenty six patients (42 %) were in Stage III, 6 patients (10%) stage 2 and 29 patients (48%) stage 1.

Fifty three patients (87 %) were exposure TAH+BSO+BPLND, 8 patients (13 %) were exposure TAH-BSO.

Thirty patients were treated by conventional methods, 23 patients were treated by conformal methods. Eight patients were treated by only brachytherapy. All patients received about 4500-5040 cGy external radiotherapy. Spinal cord doses under 4600 cGy. Fraction doses were 180 or 200 cGy. Para-aortic radiotherapy doses were 4600 cGy. 16 patients (26.2 %) had adjuvant chemotherapy, 3 patients (5 %) had chemotherapy

when metastasis and recurrences, 4 patients (6.6 %) had adjuvant + when metastasis and recurrences chemotherapy.

41 patients (67 %) haven't lymphatic nodal involvement. Six patients (10 %) have pelvic nodal involvement, 4 patients (6.6 %) have paraaortic nodal involvement and 10 patients (16.4 %) have pelvic + paraaortic nodal involvement.

Conclusion:

The five year overall survival was 80.3% and disease free survival was found as 77 %. Two year overall survival 93.4 % and disease free survival was found as 85.2 %. It was noticed that serosal invasion ($p=0.034$), metastasis ($p<0.0001$), paraaortic radiotherapy ($p=0.001$), Chemotherapy ($p=0.003$) and local recurrences ($p=0.001$) had importance on overall survival. But were not important for disease free survival. Brachytherapy successful on local control ($p<0.001$)

Keywords: Radiotherapy, endometrium cancer, overall survival and disease free survival

9.KAYNAKLAR

- 1) Halperin EC, Perez CA, Brady LW (ed). (2008). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. (Fifth Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1610-1628.
- 2) Gunderson LL, Tepper JE (ed) .(2012). *Clinical Radiation Oncology*.(third edition). Philadelphia :Elsevier & Saunders ; 1215-1239.
- 3) Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al ed. (2007). *SEER Cancer Statistics Review*, Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1975-2007.
- 4) Buldanlı N, Uslu T, Saygılı U, Çağlıyan E, Pırpanlar S.(2006). Jinekolojik Tümörlerde Sağkalım ve Buna Etki Etki Eden Faktörler: Dejoj Serisi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* ;9 (3):67-74.
- 5) Parlak C,Topkan E (ed).(2012). *AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu*. (12.baskı). İstanbul: Nobel Tıp ;403-418.
- 6) Sartori E, Gadducci A, Landoni F et al (2001) Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* ;11:430–437.
- 7) Ayhan A, Taskiran C, Celik C et al (2004) The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 93:9–13.
- 8) www.nccn.org/guidelines version 2013.
- 9) Hassa H. (2007). Uterusun embriyolojik gelişimi ve konjenital anomalileri. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* ,3(40):1-7.
- 10) T.W.Sadler. (1990). *Langman's Medikal Embriyoloji Türkçesi* . Ankara: Palme yayınevi. 257-272.
- 11) www.britannica.com/uterus anatomy.
- 12) Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L (ed).(1996). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, Kadın Üreme Organları Anatomisi. Ankara:Güneş Tıp Yayınevi; 16-20.
- 13) Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L (ed). (1996). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, Endometrial hiperplazi. Ankara: Güneş Tıp Yayınevi ;958-961.

- 14) Gezginç K, Çelik Ç.(Eylül ,2005). Endometriyal hiperplazilerde tanı ve tedavi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*; Cilt:8 Sayı:3 Sayfa:81-85.
- 15) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ.(1985.Jul).The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer Journal* ,15;56(2):403-12.
- 16) Keleş H. (2005). *Endometrium Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Myometrial İnvazyon Derinliğinin TVS ve MRG İle Değerlendirilmesi*, Uzmanlık Tezi;İstanbul ; 20-25.
- 17) Leibsohn S, d'Ablaing G., Mishell D.R, Schlaerth J.B. (1990). Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am. J. Obstet Gynecol* 162: 968-974.
- 18) Purdie DM, Green AC. (2001).Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* . 15:341-354.
- 19) Fader A, Arriba L, Frasure H, Vivian E. von Gruenigen. (2009) .Endometrial cancer and obesity: Epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecologic Oncology*, 114 ,121-127.
- 20) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* , 288-321.
- 21) Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgan T, Önderoğlu L (ed). (1996). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*; Endometrium Kanseri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi ,963-973.
- 22) Vasen HF, Moslein G, Alonso A,et al. (2007). Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J med Genet* , 44:353-362.
- 23) Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC.(1983). Carcinoma of the endometrium: V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer* , 51:1705-1709.
- 24) Kurman RJ (ed). (1994).*Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract: Endometrial Carcinoma*. (ed 4). New York: Springer-Verslag; 439-486.

- 25) Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, et al.(1991). The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* , 68:2293-2302.
- 26) Kumar V, Cotran R, Robbins S (ed) .(2000). *Temel Patoloji*.(6.edisyon). İstanbul :Nobel Tıp Kitapevi ,610-612.
- 27) Burke TW, Levenback C, Tornos C, et al.(1996). Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer. Results of a pilot study. *Gynecol Oncol* ,62:169-173.
- 28) Bokhman JV. (1983). Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* , 15:10-17.
- 29) Santin AD, Bellone S, Gokden M, et al. (2002). Overexpression of HER-2/neu in uterine serous papillary cancer. *Clin Cancer Res* ,8:1271-1279.
- 30) Santin AD.(2003). HER2/neu overexpression. Has the Achilles' heel of uterine serous papillary carcinoma been exposed?_ *Gynecol Oncol* , 88:263-265.
- 31) Khalifa MA, Mannel RS, Haraway SD, et al.(1994).Expression of EGFR, HER-2/neu, p53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* , 53:84-92.
- 32) Choi E, Kim J, Kim O, Byun S, Park S, Kwon S.82012). Postoperative radiotherapy for endometrial cancer. *Radiation Oncology Journal* ,30(3):108-116
- 33) Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al. (1996). Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma. The importance of the distinction between surgical stage and clinical stage—a Gynecologic Oncology Group study [published erratum appears in *Cancer* 1997 Jan 15,79(2):422]. *Cancer* , 77:1115-1121.
- 34) Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE.(1991). Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage 1 and 2 carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* ,40:55.
- 35) Skeel R.T, Khleif S (ed).(2013). *Kanser Kemoterapi El Kitabı* .(8.baskı). İstanbul: Nobel Tıp Yayınevi. 205-209.

- 36) Yamashita Y., Mizutani H., Torasima M, et al.(1993). Assesment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: Transvaginal sonography and contrast enhanced MR imaging *AJR* , 161: 595-599.
- 37) Kaya H, Özkaya M.Okan, Sezik M, Baykal B, Toros Ü. Dursun, Çandır Ö, Yeşildağ A, Özbaşar D. (Eylül 2004). Serviks ve Endometrium Kanseri Parametrium ve Lenf Nodu Tutulumunun Değerlendirilmesinde BT ve MRG'nin Yeri: *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*: Cilt 7, Sayı 3, Sayfa 104-110.
- 38) Grisaru D, Almog B, Levine C, Metser U, Fishman A, Lerman H, et al.(2004). The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* , 94(3):680-4.
- 39) Belhocine T, Thille A, Fridman V, Albert A, Seidel L, Nickers P, et al.(2002). Contribution of whole-body 18FDG PET imaging in the management of cervical cancer. *Gynecol Oncol* , 87(1): 90-7.
- 40) Selçuk N.Alan, Selçuk H, Halaç M, Türkmen C, Sönmezoğlu K. (2012). Jinekolojik kanserlerde pozitron emisyon tomografisi uygulamaları. *Türk Onkoloji Dergisi* , 27(3):150-162.
- 41) Malur S, Possover M, Michels W, et al.(2001). Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer—a prospective randomized trial. *Gynecol Oncol* , 80:239-244.
- 42) Gemignani ML, Curtin JP, Zelmanovich J, et al.(1999). Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer. Clinical outcomes and hospital charges. *Gynecol Oncol* , 73:5-11.
- 43) Holloway RW, DeNardis SA , Ahmad S, Peterson LB, Sultana N, Bigsby GE 4th, Pikaart DP, Finkler NJ. (2009) .Robotic-assisted laparoscopic hysterectomy and lymphadenectomy for endometrial cancer: Analysis of surgical performance. *Gynecologic Oncology* , 447-452.
- 44) Sara A, DeNardis, Holloway RW, Bigsby GE 4th, Pikaart DP, Ahmad S, Finkler N. (2008). Robotically assisted laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy and lymphadenectomy for endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* ,111:412-417.

- 45) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al.(1987). Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* , 60:2035–2041
- 46) Pecorelli S.(2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* , 105:103-104.
- 47) Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W et al. (2010 Nov). Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol.* ,119(2):291-4
- 48) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al.(2004 Mar). Gynecologic Oncology Group. 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.* , 92(3):744-51)
- 49) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. (2000 Jun). Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol.* , 182(6):1506-19.
- 50) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. (2000). Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* , 182:1506–1519
- 51) Chan JK, Wu H, Cheung MK, et al.(2007). The outcomes of 27 063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* , 106:282–288.
- 52) Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N.(2010 Apr).Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet.* ,375(9721):1165-72.
- 53) Ayhan A, Kart C, Guven S, Boynukalin K, Kucukali T . (2006). The role of reoperation in the management of endometrial carcinoma found in simple hysterectomy..*J Surg Oncol.* , 93(5):373-8.
- 54) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al.(2008). Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* , 100:1707–1716
- 55) Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al.(2009). Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* , 373:125–136.

- 56) Taskiran C, Yuce K, Geyik PO, Kucukali T, Ayhan A. (2006, May-Jun). Predictability of retroperitoneal lymph node metastasis by using clinicopathologic variables in surgically staged endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* ,16(3):1342-7
- 57) Zuurendonk LD, Smit RA, Mol BW et al. (2006, Mar). Routine pelvic lymphadenectomy in apparently early stage endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol* ;32(4):450-4.
- 58) Tanaka H, Sato H, Miura H et al.(2006, Sep). Can we omit paraaorta lymph node dissection in endometrial cancer? *Jpn J Clin Oncol*, 36(9):578-81.
- 59) Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, et al.(2005). Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* , 105:487–493
- 60) Neubauer NL, Havrilesky LJ, Calingaert B et al .(2009, Mar). The role of lymphadenectomy in the management of preoperative grade 1 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 112(3):511-6.
- 61) Yoon JH, Yoo SC, Kim WY, Chang SJ, Chang KH, Ryu HS. (2010, Jun). Paraortic Lymphadenectomy in the Management of Preoperative Grade 1 Endometrial Cancer Confined to the Uterine Corpus *Ann Surg Oncol*.
- 62) M. Q. Bernardini, T. May, M. A. Khalifa et al.(2009). “Evaluation of two management strategies for preoperative grade 1 endometrial cancer,” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 114, no 1, pp. 7–15.
- 63) Doğan N.U, Güngör T , Özgü E.(2008). Erken Evre Endometrium Kanseriinde Lenfadenektominin Yeri. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* , Sayfa 53-58
- 64) Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, et al. (2004). Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* , 92:669-674.
- 65) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al .(2000). Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* , 355:1404–1411
- 66) Bilge H, Gökçe Ş, Özyiğit G, Yıldız O (ed). (2013). *Temel ve Klinik Radyoterapi* .İzmir:Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği :317-325

- 67) Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT et al. (1996). Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol Oncol* 61:189–196
- 68) Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al. (2006). Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24:36–44
- 69) Hogberg T, Signorelli M, De Oliveira CF, et al. (2010). Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer: Results from two randomised studies, *Eur J Cancer* 46:2422-2431.
- 70) Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. (1996). Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* ,65:201– 207.
- 71) Poulsen MG, Roberts SJ. (1988). The salvage of recurrent endometrial carcinoma in the vagina and pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,15:809–813.
- 72) Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC et al. (2004). Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol*, 15:1173–1178.
- 73) Özdemir S, Aykut B, Özer E, Ergen A, Kantarcı F, Şahinler İ. (2012). Jinekolojik malinite tanılı hastalarda pelvik radyoterapi sonrası yetersizlik kırığı oluşumu. *Türk Onkoloji Dergisi* ,27(2);62-66.
- 74) Lu J, Brady L (ed). (2008). *Radiation Oncology an Evidence – Based Approach*. Springer :Berlin. 243- 255
- 75) ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, et al. (2009). Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* ,373:137-146.
- 76) Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al. (1980). Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. Clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* , 56:419-427.

- 77) Chino JP, Jones E, Berchuck A, et al.(2011). The İnfluence of Radiation Modality and Lymph Node Dissection on Survival in Early Stage Endometrial Cancer. *İnt J Radiat Oncol Biol Phys* .
- 78) Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, et al.(2006). Frequency and effect of adjuvant radiotherapy among women with stage 1 endometrial adenocarcinoma. *JAMA* ,295:389-397
- 79) Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. (2010). 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* ,375:816-823
- 80) Healy, W. P. and Cutler, M.(1930). Radiation and surgical treatment of carcinoma of the body of the uterus, *Amer. J. Obstet. Gynec*, 19:457-89.
- 81) Arneson A.N. (1953). An Evaluation of the Use of Radiation in the Treatment of Endometrial Cancer . *Bull N Y Acad Med*, 29(5): 395–410.
- 82) Bölükbaşı Y, Özsaran Z, Şengül A, Meydan A, Hanhan M, Özsaran A, Aras A. (2007, Eylül). Lokal ileri evre endometrium kanserinde adjuvan radyoterapi : tedavi sonuçları ve prognostik faktörler. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*, Cilt 10, Sayı 3, Sayfa 57-64
- 83) Park H.J, Nam E, Kim S, Kim Y, Kim Y.T. (2013, Sep). The benefit of adjuvant chemotherapy combined with postoperative radiotherapy for endometrial cancer: a meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* ,Volume 170, Issue 1, Pages 39–44
- 84) Gallion HH, Brunetto VL, Cibull M, Lentz SS, Reid G, Soper JT, Burger RA, Andersen W. (2003, Oct). Randomized phase III trial of standard timed doxorubicin plus cisplatin versus circadian timed doxorubicin plus cisplatin in stage III and IV or recurrent endometrial carcinoma: Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, .21(20):3808-13