

ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up

ESMO-ESGO-ESTRO'nun Endometrial Kanseri üzerine Konsensus Konferansı: tanı, tedavi ve takip

Özetleyen: Dr. İlker SELÇUK

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği

11-13 Aralık 2014 tarihlerinde Milan, İtalya'da üç konsensus başkanı; ESMO, ESGO, ESTRO, tarafından oluşturulan çalışma grubu dahilinde endometrial kanser ile ilgili 40 uzman; endometrial kanser önleme ve taraması, cerrahi, adjuvan tedavi ve ileri-rekürren hastalık tedavisi ile ilgili tartışmalı sorulara cevap bulmak için toplanmıştır. Düzenlenen toplantının özeti Türkçe metin olarak hazırlanmıştır.

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik kanser olup, endometrium kanseri için kümülatif risk %1.71'dir. Hastaların %90'ı 50 yaşın üzerinde tanı almakta iken %4 hasta grubu 40 yaşın altında tanı alır. Hastaların %80'i evre 1 hastalıkta tanı alıp 5 yıllık kaba sağ kalımları %95'tir. Tip 1 endometrium kanseri, endometrioid tümör, en sık görülen grup (%80-90) olup, tip 2 endometrium kanseri; seröz, berrak hücreli, andifferansiye karsinomlar ve karsinosarkomlar %10-20 oranında izlenir.

Düzye	Kanıt
I	En az bir iyi metodolojik kalitesi olan geniş randomize kontrollü çalışma veya heterojeniteden uzak iyi dizaynli randomize çalışmalardan oluşan meta-analizler
II	Bias şüphesi olan küçük randomize çalışmalar veya geniş randomize çalışmalar, ya da bu tarz çalışmaların meta-analizi, heterojenite olan meta-analizler
III	Prospektif kohort çalışmalar
IV	Retrospektif kohort çalışmalar veya vaka-kontrol serileri
V	Kontrol grubu olmayan çalışmalar, vaka raporları, uzman görüşleri

Tablo 1: Kanıt düzeyi sınıflaması

Derece	Öneri
A	Önemli klinik faydası olan ve etkinliğine dair kuvvetli kanıt bulunan; kuvvetle önerilen
B	Etkinliğine dair kuvvetli veya orta derecede kanıt olan ancak sınırlı klinik faydası bulunup; genellikle önerilen
C	Etkinliğine dair yetersiz kanıt olan veya faydası risk ya da dezavantajlara üstün olmayan; seçenek dahilinde
D	Etkinliğine dair orta derecede karşıt görüş vardır veya kötü sonuçlar büyük ihtimalle görülebilmektedir; genellikle önerilmez
E	Etkinliğine dair kuvvetli karşıt görüş vardır veya kötü sonuçlar kuvvetle görülebilmektedir; asla önerilmez

Tablo 2: Öneri derecesi sınıflaması

Endometrium kanseri tarama ve önleme

Endometrium kanserli birçok hastada artmış östrojen dengesi ile beraber klinik profil olarak yüksek vücut kitle indeksi (VKİ; fazla kilolu veya obez) ile beraber metabolik sendrom (hipertansiyon, diyabet) komponentleri bulunmaktadır. Yüksek VKİ, endometrium kanserinde düşük tümör gradı, endometrioid histoloji ve erken evrede başvuru gibi iyi prognostik belirteçlerle beraber gözlenmektedir. 3132 kanser hastasının araştırıldığı 6 çalışmayı içeren bir meta-analizde endometrium kanseri gelişmesi için metabolik sendroma ait rölatif risk (RR) 1.89 iken metabolik sendromun komponentleri arasında 2.21'lik RR ile obezite en önemli parametre olarak bulunmuştur. Nulliparite ve infertilite de birer risk faktörü olmakla beraber infertilite içerisinde polikistik over sendromu (PKOS) riski 2.79-2.86 aralığında arttırarak en yüksek risk paydasına sahiptir.

Lynch Sendromu (LS) veya HNPCC otozomal dominant kalıtsal bozukluklar olup, DNA mismatch tamir genlerinde olan germ mutasyonları sonucu oluşmaktadır. MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2 genlerinde mutasyonlar görülmekle beraber bu hasta grubunda yaşam boyu %40-60 endometrial ve kolorektal kanser gelişme riskiyle beraber, %9-12 over kanseri gelişme riski bulunmaktadır.

1. Asemptomatik kadınlarda bir tarama veya takip programı uygun mudur?

Endometrium kanseri için ortalama risk barındıran hastalarda semptom olmadığı takdirde herhangi bir popülasyon taraması ile endometrium kanserinin erken tanısına veya mortalitesinde azalmaya ait fayda görülmemiştir.

Öneri 1.1: Genel popülasyonda endometrium kanseri taramasına yönelik bir kanıt yoktur.

Kanıt düzeyi: II

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Endometrium kanseri için artmış riske sahip kadınlarda; karşılanmamış östrojen hikayesi, geç menopoz, tamoksifen tedavisi, nulliparite, infertilite, ovulasyon güçlüğü, obezite, diyabet veya hipertansiyon, endometrium kanseri semptomları ve riski dikkatli bir şekilde anlatılmalı ve herhangi bir vaginal kanama şikayetinde doktora başvurmaları belirtilmelidir. Risk faktörü olup asemptomatik hastalar ultrasonografide endometrial kalınlaşma, artmış vazkülerite, heterojen endometrium, partiküle sıvı ve endometrium >11mm ise hasta bazlı değerlendirilmelidir.

Premenopozal tamoksifen kullanan hastalarda rutin jinekolojik takip dışında ek bir yöntem gerektirmez. Postmenopozal tamoksifen kullanan hastalar endometrial hiperplazi veya kanser semptomları açısından bilgilendirilmelidir.

Levenorgestrel RİA'nın endometrial prekanseröz ve kanser lezyonlarında azalmaya yol açması ile ilgili yeterli kanıt yoktur.

Öneri 1.2: Uterusu olan kadınlarda karşılanmamış östrojen tedavisi kesilmeli veya başlanmamalıdır.

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 1.3: Obezite, PKOS, diyabet, infertilite, nulliparite veya geç menopoz gibi durumları olan asemptomatik kadınlarda rutin tarama ve takip önerilmemektedir.

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 1.4: Adult Granüloza Hücreli tümörü olan kadınlarda histerektomi yapılmayacaksa endometrial örnekleme önerilmektedir. Burada pre/malign bir durum için bir bulgu yoksa endometrial maligniteler açısından ek taramaya gerek yoktur.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 1.5: Fertilitate koruyucu cerrahi yapılacak epitelyal over kanseri hastalarında, tanı anında endometrial örnekleme de önerilmektedir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 1.6: Asemptomatik tamoksifen kullanan kadınlarda rutin tarama önerilmemektedir.

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 35, %94.6 evet; 2 (%5.4) kararsız

Endometrium kanseri için yüksek riskli kadınlar, HNPCC ilişkili genleri taşıyanlar ve olası mutasyon taşıyıcıları (ailede mutasyon pozitif) ile LS olan kadınlarda olası seçenekler:

- 35 yaş itibariyle başlayan yıllık tarama
- Düzenli aralıklı histeroskopi, endometrial biopsi veya histerektomi seçeneği
- Levonorgestrel RİA ile lokal progesteron uygulaması
- Premalign hastalıkların (Atipili endometrial hiperplazi-AEH, Endometrial Intraepitelyal Neoplazi-EIN) tedavisi
- Histerektomi ve bilateral ooferektomi

Öneri 1.7: 35 yaş itibariyle başlayarak histerektomiye kadar yıllık olarak devam edecek şekilde tüm LS mutasyon taşıyıcılarına; endometriumun jinekolojik muayene, transvaginal ultrasonografi ve aspirasyon biyopsi ile takibi yapılmalıdır.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 36, %97.3 evet; 1 (%2.7) kararsız

Öneri 1.8: Profilaktik cerrahi (histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi), öncelikle minimal invaziv yaklaşım ile 40 yaş itibariyle LS mutasyon taşıyıcılarına endometrial ve overyan kanser gelişimini önlemek için tartışılmalıdır.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

2. Atipili hiperplazi (AH)/ EIN ve grad 1 Endometrioid endometrium kanseri (ECC) hastalarında fertilitte koruyucu tedavi için nasıl bir değerlendirme ve yönetim şeması izlenmelidir?

Fertilitte koruyucu yaklaşım için değerlendirme:

Doğurganlık çağındaki kadınlarda, 40 yaş altında endometrial karsinom tanısı %4 civarındadır. Genç ve premenopozal kadınlarda endometrial karsinom daha çok erken evre ve düşük grad olmakla beraber daha iyi prognoza sahip olmaktadır. Histolojik olarak grad 1 endometrial karsinomu olan hastalarda konservatif yaklaşım düşünülebilir ve bu tanı için dilatasyon&küretaj (D&C) pipelle biopsiye göre üstün olup en optimal metottur.

Öneri 2.1: AH/EIN veya grad 1 EEC tanısı konmuş hastalar fertilitelerinin korunmasını istiyorsa özelleşmiş merkezlere yönlendirilmelidir.

Kanıt düzeyi: V

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 2.2: Bu hastalara histeroskopi ile veya histeroskopi olmaksızın D&C yapılmalıdır.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 36, %97.3 evet, 1 (%2.7) kararsız

Öneri 2.3: AH/EIN veya grad 1 EEC tanısı uzman bir jinekopatolog tarafından konulmalıdır.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 2.4: Aşık bir myometrial invazyon ve adneksiyal tutulumu dışlamak için pelvik MRG yapılmalıdır. Uzman bir ultrasonografi değerlendirmesi alternatif bir metod olabilir.

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 2.5: Hastalar fertilite koruyucu yaklaşımın standart bir tedavi olmadığı hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalar yakın takibi kabul etmeli ve gelecekteki histerektomi olasılığı hakkında uyarılmalıdır.

Kanıt düzeyi: V

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 36, %97.3 evet, 1 (%2.7) kararsız

Fertilite koruyucu tedavi için yönetim şemalarında konservatif medikal tedavi olarak medroksiprogesteron asetat (MPA; 400-600 mg/g) veya megestrol asetat (MA; 160-320 mg/g) kullanılabilir. Cevap oranları %75'leri bulsa da, rekürrens oranları %30-40 civarındadır. Gebeliğin endometrial kanser rekürrens gelişimini azaltıcı bir etkisi de bulunmaktadır.

Öneri 2.6: Fertilite koruyucu tedavi yapılacak hastalarda, MPA (400-600 mg/g) veya MA (160-320mg/g) önerilen tedavidir. LNG-RİA, GnRH analogları ile beraber ya da olmaksızın düşünülebilir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 2.7: Cevap olması durumunda; D&C, histeroskopi ve görüntüleme ile 6 aylık takip yapılmalıdır. Altı ay sonunda cevap alınmazsa, standart cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 2.8: Tam cevap durumunda, konsepsiyon önerilmeli ve hastanın bir fertilite kliniğine refere edilmesi önerilir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 2.9: Gebeliği ertelemek isteyenlerde idame tedavisi düşünülmelidir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 2.10: Histerektomi olmayan hastalar her 6 ayda klinik olarak tekrar değerlendirilmelidir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 36, %97.3 evet, 1 (%2.7) kararsız

Öneri 2.11: Ailesini tamamladıktan sonra, histerektomi ve salpingo-ooferektomi önerilmelidir.

Overlerin korunması yaşa ve genetik risklere göre düşünülmelidir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

3. Hangi moleküler markerlar (pre)kanseröz lezyonların benign lezyonlardan ayrılmasında rol alır?

Tanıda esasen morfolojik kriterler yer alsada ayırıcı tanıda immunohistokimyasal (IHK) markerlar faydalı olabilmektedir.

Öneri 3.1: Kesin tanıya ulaşmada sorun yaşıyorsa preparatlar uzman bir jinekopatologa referedilmelidir.

Kanıt düzeyi: V

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

PTEN ekspresyon kaybı (çoğunlukla mutasyonla) ve PAX-2 kaybı (genellikle down-regülasyon sonucu) küretaj materyallerinde yeterince çalışılmış tek IHK markerlardır.

	AH/EIN (%)
PTEN kaybı	40-50
PAX-2 kaybı	70
PTEN ve PAX-2 beraber kaybı	30

Tablo 3: AH ve EIN için PTEN ve PAX-2 mutasyonları

Öneri 3.2: AH/EIN'in benign lezyonlardan ayrımında PTEN ve PAX-2 IHK olarak kullanılır. MLH1 ve ARID1 de ek olarak kullanılabilir IHK markerlerdir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 3.3: Atipik polipoid adenomyoma'nın AH/EIN'den ayrımında IHK boyamanın pratik bir önemi olmadığı için kullanılması önerilmez.

Kanıt düzeyi: V

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Seröz karsinom ile ilişkili olan seröz endometrial intraepitelyal karsinom (SEIK), yaygın extra-uterin hastalığa neden olabileceği için bir prekanserden daha çok non-invaziv bir kanser olarak kabul edilmektedir. Seröz karsinomda izlenen moleküler değişiklikler SEIK'de de gözlenmektedir, ve p53 ekspresyonu esas olarak görülür.

Öneri 3.4: IHK olarak p53 SEIK'in ayırıcı tanısında kullanılabilir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Endoservikal, overyan ve endometrial karsinomlar histopatolojik olarak birbirleriyle karışabilmektedir. Endoservikal kanser şüphesinde p16 pozitifliği görüldüğü takdirde boyanma paterni dikkate alınmalıdır. Diffüz p16 boyanması sıklıkla seröz, berrak hücreli ve endometrial müsinöz karsinomlarda görülmektedir. En belirleyici faktör Wilms tümör 1 geni (WT-1) olup,

overin yüksek gradlı seröz karsinomlarında %80-100 arasında eksprese olurken, endometriumun seröz karsinomlarında %7-20 eksprese olur.

Öneri 3.5: Endoservikal kanser şüphesinde östrojen reseptör (ÖR), vimentin, CEA ve p16 IHK olarak kullanılabilir. Aynı zamanda HPV kullanımı da düşünülebilir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 3.6: IHK olarak WT-1 seröz kanserin orijininin belirlenmesinde önerilen markerdir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 3.7: AH/EIN'in endometrioid endometrial karsinomdan ayırıcı tanısında esasen morfoloji (IHK değil) önerilmektedir

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

4. Medikal durum cerrahi tedaviyi nasıl etkilemektedir?

Öneri 4.1: Gerekli pre-operatif değerlendirme; aile hikayesi, komorbiditelerin sorgulanması, geriatrik değerlendirme, klinik ve pelvik muayene, transvaginal veya transrektal sonografi ve endometrial biyopsi veya küretaj spesimeninin tam bir patolojik incelenmesinden (histotip ve grad) oluşmaktadır.

Kanıt düzeyi: V

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 4.2: Cerrahinin yaygınlığı hastanın medikal durumuna göre adapte edilmelidir

Kanıt düzeyi: V

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Ek görüntüleme yöntemleri klinik duruma göre belirlenmelidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya pozitron emisyon tomografi (PET)-BT klinik ileri evre endometrium tümörleri için bir seçenektir. Aşık evre 1 endometrial kanserde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile myometrial invazyon hakkında bilgi sahibi olunabilir.

Öneri 4.3: Klinik evre1, grad 1 ve 2 tümörler için lenf nodu disseksiyonu (LND) değerlendirilecekse üç seçenekten en az biri kullanılmalıdır; tecrübeli biri tarafından yapılmış ultrasonografi (USG), MRG ve/veya intra-operatif patolojik değerlendirme.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 4.4: Diğer görüntüleme yöntemleri (torasik, abdominal, pelvik BT, MRG, PET veya USG) overyan, nodal, peritoneal veya metastatik hastalığın değerlendirilmesinde düşünülmelidir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 35, %94.6 evet, 1 (%2.7) kararsız, 1 (%2.7) hayır

Öneri 4.5: Ca-125 dahil serum tümör markerlarının klinik faydasına dair kanıt yoktur

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 34, %91.9 evet, 2 (%5.4) kararsız, 1 (%2.7) hayır

Öneri 4.6: Total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi standart cerrahidir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Premenopozal hastalarda overlerin korunması seçilmiş vakalarda hasta ile tartışılmalıdır. Cerrahi menopozun uzun dönem etkilerinden korunmak açısından overlerin korunması düşünülmüş olsa da, sadece endometriumdan olabilecek bir metastaz değil senkron over tümörlerinin de görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Öneri 4.7: Overlerin korunması <45 yaş hastalarda, grad 1, <%50 myometrial invazyon ve endometrioid endometrial tümör varlığında; belirgin overyan veya ekstra-uterin hastalık yoksa düşünülebilir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 4.8: Overlerin korunması durumunda salpenjektomi önerilmektedir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 4.9: Overyan kanser riski bulunan aile hikayesi varlığında (BRCA mutasyonu, LS gibi) overlerin korunması önerilmemektedir. Genetik danışmanlık bu grup için önerilir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

LAP2 çalışması evre I-IIA uterin kanserlerde histerektomi, salpingo-ooferektomi, pelvik sitoloji ile pelvik, para-aortik lenfadenektomiye içeren tam cerrahi evreleme açısından laparoskopi ve laparotomiye karşılaştıran en geniş randomize kontrollü çalışmadır. İntra-operatif komplikasyon oranları benzer olsa da laparoskopi grubunda daha az orta ve ciddi post-operatif komplikasyonlar izlenmiştir (%14'e %21) ve 2 günden fazla hospitalizasyon laparoskopi grubunda daha az görülmüştür. Sekiz randomize kontrollü çalışmanın derlendiği bir meta-analizde (Zullo ve ark.) laparoskopi ve laparotomi arasında intra-operatif komplikasyonlar açısından fark izlenmemiş olsa da, post-operatif komplikasyonlar laparotomi grubunda daha fazla izlenmiştir. Başka bir çalışmada da (Palomba ve ark.) kaba sağkalım, hastalıksız sağkalım ve kanser ilişik sağkalım üzerine laparoskopinin negatif bir etkisi gözlenmemiştir.

Öneri 4.10: Düşük-orta risk endometrium kanseri tedavisinde minimal invaziv cerrahi önerilmektedir.

Kanıt düzeyi: I

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 4.11: Yüksek risk endometrial kanser yönetiminde minimal invaziv cerrahi düşünülebilir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 4.12: Düşük risk endometrial kanser grubunda önerilen cerrahiye uygun olmayan seçilmiş hastalar için vaginal histerektomi ve salpingo-ooferektomi düşünülebilir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 4.13: Medikal olarak stabil olmayan hastalarda radyoterapi (RT) veya hormon tedavisi (HT) düşünülebilir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

5. Endometrial kanser hastalarında lenfadenektomi endikasyonları ve lenfadenektominin sınırı nedir?

Positif peritoneal sitoloji prognoz üzerine etkili olup, özellikle non-endometrioid tümörlerde; evrelemede yeri yoktur.

Öneri 5.1: Peritoneal sitoloji evrelemede rol almaz.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Lenfadenektomi, erken evre endometrial tümörlerde tartışmalı olup ne seviyeye kadar yapılacağı ile de ilgili oturmuş bir konsept yoktur. Yapılmış 2 retrospektif çalışmada en az 10-12 lenf nodu çıkarıldığında sağkalımın arttığı gösterilmiştir. Lenf nodu örneklemesi düşük

sensitiviteye sahiptir ve pozitif pelvik lenf nodları yokluğunda dahi para-aortik metastaz görülebilmektedir. Dolayısıyla bu durumda lenfadenektomi endikasyonu doğduğunda para-aortik lenfadenektominin de yapılması gerekmektedir. Mayo klinik çalışmasında 281 endometrial kanserli hasta incelenmiş ve %16 izole para-aortik lenf nodu metastazı gözlenmiştir. Para-aortik lenf nodu tutulumu olan hastaların %77'sinde inferior mezenterik arter (IMA) üzerinde metastaz gözlenmiştir.

Öneri 5.2: Eğer lenfadenektomi yapılacaksa, pelvik ve para-aortik lenf nodlarının sistematik olarak renal ven seviyesine kadar yapılması düşünülmelidir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 34, %91.9 evet, 1 (%2.7) kararsız, 2 (%5.4) hayır

Öneri 5.3: Sentinel lenf nodu disseksiyonu (SLND) hala deneysel olup geniş seriler bunun uygun olabileceğini önermektedir. SLND küçük metastazlı lenf nodlarının ve izole tümör hücrelerinin tespitini arttırmaktadır yine de bu bulguların önemi net değildir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: D

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Lenfadenektominin terapötik rolü net olmasa da; tam bir evrelemenin parçasıdır. Prognoz tayini ve adjuvan tedavinin belirlenmesinde rol gösterici olabilmektedir. Panici ve ark. Klinik evre 1 olan 514 endometrium kanseri hastasını randomize etmiştir; sistematik pelvik lenfadenektomi yapılan ve lenfadenektomi yapılmayan grup arasında hastalıksız ve kaba sağkalım açısından fark bulunamamıştır. Retrospektif datalarda hasta seçiminde bias olabileceğinden sistematik lenfadenektominin sağkalımı arttırdığına yönelik görüşler de mevcuttur. Yine 42184 hastayı içeren SEER data çalışması lenfadenektominin ve çıkarılan lenf nodu sayısının endometrium adenokarsinomu için artmış kaba sağkalım ve uterin-spesifik sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Öneri 5.4: Lenfadenektomi evrelemenin bir parçasıdır ve adjuvan tedavi seçimini belirler.

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 5.5: Düşük risk endometrioid karsinomu olan hastalarda (grad 1 veya 2 ve süperfisiyal myometrial invazyon <%50) lenf nodu tutulumu riski düşüktür. İki randomize çalışmada sağkalım faydası gösterilmemiştir. Bu nedenle bu hastalarda lenfadenektomi önerilmemektedir.

Kanıt düzeyi: II

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 5.6: Orta derecede risk faktörü olan hastalarda (derin myometrial invazyon>%50 veya grad 3 süperfisiyal myometrial invazyon<%50) data sağkalım faydası göstermiştir. Lenfadenektomi bu hastalarda evrelemenin bir parçası olarak düşünülmelidir.

Kanıt düzeyi: II

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 5.7: Yüksek risk (grad 3, derin myometrial invazyon >%50) hastalarda lenfadenektomi önerilmektedir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 27, %73 evet; 3 (%8.1 kararsız); 7 (%18.9) hayır

Öneri 5.8: Daha önceden tam bir evreleme yapılmamış yüksek risk hastalarda adjuvan tedaviyi belirlemek amacıyla lenfadenektomi düşünülmelidir.

Kanıt düzeyi: V

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

6. Farklı evre ve farklı patolojik subtipler için endometrium kanseri hastalarında cerrahi ne kadar radikal olmalıdır?

Evre II-IV endometrium kanserinin cerrahi yönetiminde Japonya'dan yapılan bir çalışmada evre II endometrium kanserinde yapılan radikal cerrahinin basit histerektomi ile karşılaştırıldığında herhangi bir sağkalım faydası sağlamadığı; daha yüksek perioperatif ve geç komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da parametrial tutulumun

sadece servikal tutulum ile öngörülemediğini lenfovasküler alan (lymphovascular space invasion-LVSI) tutulumu ile ilişkili histopatolojik faktörlerin daha önemli olduğu vurgulanmıştır. Yine de radikal histerektomi belirgin parametrium tutulumu olan hastalarda düşünülebilir. Lenfadenektomi önerilmektedir.

Öneri 6.1: Evre II endometrium kanserinin yönetiminde radikal histerektomi önerilmemektedir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 34, %91.9 evet, 3 (%8.1) kararsız

Öneri 6.2: Modifiye (tip B) veya tip A radikal histerektomi sadece temiz sınırlar elde etmek gerektiğinde düşünülmelidir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 6.3: Lenfadenektomi klinik veya intra-operatif evre II endometrium kanseri hastalarında önerilmektedir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 36, %97.3 evet, 1 (%2.7) kararsız

Evre III-IV endometrium kanserinin cerrahi yönetiminde randomize çalışmalardan yeterli kanıt olmasa da, genellikle radikal sitoredüktif cerrahi ile başlayan multimodal tedavinin gerektiğine ait bir konsensus mevcuttur. Birçok retrospektif çalışmada optimal sitoredüksiyon elde edildiği takdirde istatistiksel olarak belirgin progresyonsuz ve kaba sağkalım faydası olduğu gösterilmiştir.

Öneri 6.4: Tam bir makroskopik sitoredüksiyon ve evreleme ileri evre endometrium kanseri için önerilmektedir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 6.5: İleri evre endometrium kanseri tedavisinde multimodal yönetim düşünülmelidir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 36, %97.3 evet, 1 (%2.7) kararsız

Non-Endometrioid endometrium kanserinin (EEK) cerrahi yönetiminde standart yaklaşım EEK'dan farklı değildir. Evre II hastalıkta radikal histerektomi önerilmemektedir yine de ileri evre hastalıkta tam bir sitoreduksiyon gerekir. Overyan korunma ile ilgili bir kanıt yoktur ve bilateral salpingo-ooferektomi gereklidir. Omentektomi, peritoneal implantların nadir olmadığı evre I papiller seröz karsinomda da düşünülmelidir. Yine de omentektomi berrak hücreli tümörlerde zorunlu değildir ancak seröz komponent olduğu takdirde düşünülmelidir.

Öneri 6.6: Non-EEK'da (aşık evre I), lenfadenektomi önerilmektedir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 6.7: Evreleme amaçlı omentektomi berrak hücreli veya andifferansiye endometrial karsinom ve karsinosarkomda zorunlu değildir

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 6.8: Seröz karsinomda evreleme amaçlı omentektomi düşünülmelidir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 35, %94.6 evet, 2 (%5.4) kararsız

Adjuvan tedavi

7. Adjuvan tedavi için risk gruplarının en iyi tanımı nedir?

Endometrium kanseri hastalarının büyük çoğunluğu rekürrens açısından düşük riske sahiptir ve sadece cerrahi ile yönetilmektedir. Risk gruplarının tanımlanması prognostik ve adjuvan tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir. Yaş, FIGO evre, myometrial invazyon derinliği, tümörün differansiasyon gradı, tümör tipi ve LVSI klinikopatolojik prognostik faktörlerdir. Risk gruplarının düşük, orta ve yüksek olarak belirlenmesi ise prognoz ve adjuvan tedavi tayini için kolaylık sağlamaktadır.

Risk grubu	Tanımı	Kanıt düzeyi
<u>Düşük</u>	Evre I endometrioid, grad 1-2, <%50 myometrial invazyon, LVSI negatif	I
<u>Orta</u>	Evre I endometrioid, grad 1-2, ≥%50 myometrial invazyon, LVSI negatif	I
<u>Orta-yüksek</u>	Evre I endometrioid, grad 3, <%50 myometrial invazyon, LVSI'dan bağımsız	I
	Evre I endometrioid, grad 1-2, LVSI pozitif, invazyon derinliğinden bağımsız	II
<u>Yüksek</u>	Evre I endometrioid, grad 3, ≥%50myometrial invazyon, LVSI'dan bağımsız	I
	Evre II	I
	Evre III endometrioid, rezidüel hastalık yok	I
	Non-endometrioid (seröz veya berrak hücreli veya undifferansiye karsinom ya da karsinosarkom)	I
<u>İleri</u>	Evre III rezidüel hastalık veya evre IVA	I
<u>Metastatik</u>	Evre IVB	I

Tablo 4: Risk gruplarının belirlenmesi

8. Düşük-orta risk endometrium kanseri hasta grupları için en iyi kanıta dayalı adjuvan tedavi seçeneği nedir?

İki geniş randomize çalışmada düşük-orta risk hasta grubunda nodal evreleme amacıyla rutin lenfadenektominin faydası gösterilmemiştir. Sağkalım faydasının olmaması ve ilişik yan etkilerden dolayı düşük ve (yüksek)orta risk hasta grubunda rutin lenfadenektomi önerilmemektedir. 645 hastayı içeren randomize bir çalışmada düşük risk endometrial kanser hastalarında adjuvan vaginal brakiterapinin faydası gösterilmemiştir.

Öneri 8.1: Düşük risk endometrial kanser hasta grubunda (evre I endometrioid, grad 1-2, <%50 myometrial invazyon, LVSI negatif), adjuvan tedavi önerilmemektedir.

Kanıt düzeyi: I

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Orta risk endometrial kanser hastaları için external beam RT (EBRT) pelvik rekürrensi azaltsa da kaba sağkalım üzerine pozitif etkisi olmamıştır, bununla beraber özellikle gastrointestinal RT bağımlı toksisite de artış gözlenmiştir. PORTEC-1 ve GOG 99 çalışmalarında adjuvan tedaviden en fazla fayda görecektir subgruplar belirlenmiş ve bunlar yüksek-orta risk grubunu oluşturmuştur. Bu subgrup için adjuvan RT'nin düşünülebileceği belirtilmiştir. PORTEC-2 çalışması yüksek-orta risk faktörüne sahip hastaları değerlendirmiş ve bu grup için vaginal brakiterapi (VBT) EBRT'ye göre çok iyi vaginal kontrol sağladığı gibi toksisiteyi anlamlı arttırmamıştır. Bu çalışmalar sonucunda LVSI ve grad 3 hastalık reyonel nodal rekürrens ve uzak metastaz için önemli risk faktörleri olarak tespit edilmiştir.

Öneri 8.2: Orta risk endometrial kanser hastalarında (evre I endometrioid, grad 1-2, ≥%50 myometrial invazyon, LVSI negatif):

1. Adjuvan BT vaginal rekürrensi azaltmak için önerilir.

Kanıt düzeyi: I

Öneri kuvveti: B

2. <60 yaş hastalar için herhangi bir adjuvan tedavi verilmemesi de bir seçenektir.

Kanıt düzeyi: II

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Yüksek-orta risk faktörlü hastalar için (grad 1-2 tümör, ≥%50 myometrial invazyon ve LVSI pozitif veya grad 3 tümör, <%50 myometrial invazyon, LVSI'dan bağımsız) GOG 249

çalışması yüksek risk faktörlü hastalar ile bir randomizasyon yapmıştır ve adjuvan kemoterapinin (KT) progresyonsuz sağkalım üzerine faydası gözlenmemiştir.

Öneri 8.3: Yüksek-orta risk faktörlü hastalar için (evre I endometrioid, grad 3, %50 myometrial inazyon, LVSI'dan bağımsız veya evre I endometrioid, grad 1-2, LVSI pozitif, invazyon derinliğinden bağımsız)

1. Cerrahi nodal evreleme yapılmış, nod negatif
 - a. Vaginal rekürrensi azaltmak için adjuvan BT önerilir.
Kanıt düzeyi: III
Öneri kuvveti: B
 - b. Herhangi bir adjuvan tedavi verilmemesi de bir seçenektir.
Kanıt düzeyi: III
Öneri kuvveti: C
Konsensus oylaması: 37, %100 evet
2. Cerrahi nodal evreleme yapılmamış
 - a. LVSI pozitif hastalara pelvik rekürrensi azaltmak amacıyla adjuvan EBRT.
Kanıt düzeyi: III
Öneri kuvveti: B
 - b. Grad 3 ve LVSI negatif hastalarda vaginal rekürrensi azaltmak için sadece adjuvan BT önerilmektedir.
Kanıt düzeyi: III
Öneri kuvveti: B
Konsensus oylaması: 37, %100 evet
3. Sistemik tedavinin faydası net değildir, klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.
Kanıt düzeyi: III
Öneri kuvveti: C
Konsensus oylaması: 35, %94.6 evet, 2 (%5.4) kararsız

9. Yüksek risk endometrial kanser hastaları için en iyi kanıta dayalı adjuvan tedavi seçimi nedir?

Yüksek risk hasta grubunda genel olarak artmış pelvik rekürrens ve uzak metastaz riski mevcuttur. Şu da akılda tutulmalıdır ki yüksek risk endometrial kanser hastaları, endometrioid ve non-endometrioid histolojik tipleri içeren ve evre IB grad 3'ten daha ileri evrelere kadar

uzanan heterojen bir hasta grubundan oluşmaktadır. Bu hasta grubu için kaba sağkalım oranları da dramatik olarak düşüktür.

EBRT, yüksek risk hasta grupları için pelvik kontrolü maksimumda tutabilmek için standart tedavidir. Kemoterapinin rolü ise birçok çalışmada araştırılmış, tartışmalı bir konudur. RTOG 9708 faz II çalışması ile ardışık veya adjuvan KT'nin evre 3 hastalarda sağkalım faydası sağladığı görülmüştür.

Öneri 9.1: Yüksek risk endometrial kanser hastalarında (evre I, grad 3, \geq %50 myometrial invazyon, LVSI'dan bağımsız):

1. Cerrahi nodal evreleme yapılmış ve nod negatif

a. Loko-rejyonel rekürrensi azaltmak amacıyla sınırlı alan adjuvan EBRT düşünülmelidir.

Kanıt düzeyi: I

Öneri kuvveti: B

b. Vajinal rekürrensi azaltmak amacıyla adjuvan brakiterapi alternatif olarak düşünülebilir.

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: B

c. Adjuvan sistemik tedavi ile ilgili araştırmalar devam ediyor.

Kanıt düzeyi: II

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

2. Cerrahi nodal evreleme yoksa

a. Pelvik kontrol ve relapssız sağkalım açısından adjuvan EBRT genellikle önerilir.

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: B

b. Ardışık adjuvan kemoterapi progresyonsuz sağkalımı ve kanser spesifik sağkalımı arttırmak için düşünülebilir.

Kanıt düzeyi: II

Öneri kuvveti: C

c. Kemoterapi ve EBRT'nin beraber verilmesini destekleyen kanıtlar herhangi bir tedavi şeklinin tek başına verilmesinden daha fazladır.

Kanıt düzeyi: II

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Evre II endometrial kanser tanımlaması servikal stromal tutulumu içermektedir ve prognostik önemi olmadığı için artık servikal glandüler tutulum evre II kapsamında yer almamaktadır. Bu hastalarda derin myometrial invazyon ve grad 3 histoloji için artmış bir sıklık bulunmaktadır dolayısıyla bu hastalarda evre I ile karşılaştırıldığında gözlemlenen artmış rekürrens riski ve düşük kaba sağkalım süresinin sadece servikal tutulum ile ilişkili olabileceğini söylemek zor olmaktadır. Operasyon sonrası vagen cerrahi sınırdaki tümör mevcutsa brakiterapi kararı vermek kolay iken, tümör negatif hastalarda ek risk faktörleri de göz önünde bulundurularak bu kararın verilmesi uygundur.

Öneri 9.2: Yüksek risk, evre II endometrial kanser hastalarında

1. Basit histerektomi, cerrahi nodal evreleme yapılmış, nod negatif

a. Grad 1-2, LVSI negatif

i. Lokal kontrolü arttırmak için vaginal brakiterapi önerilir

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: B

b. Grad 3 veya LVSI pozitif:

i. Sınırlı alan external beam radyoterapi öner

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: B

ii. Brakiterapi boost düşünülebilir

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: C

iii. Kemoterapi araştırılıyor

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 36, %97.3 evet, 1 (%2.7) kararsız

2. Basit histerektomi, cerrahi nodal evreleme yok

a. External beam radyoterapi önerilir

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: B

- b. Brakiterapi boost düşünün
Kanıt düzeyi: IV
Öneri kuvveti: C
- c. Grad 3 veya LVSI pozitif
 - i. Ardışık adjuvan kemoterapi düşünülmelidir
Kanıt düzeyi: III
Öneri kuvveti: B
Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Yüksek risk evre III endometrial kanser hastalarında; evre IIIC için, pelvik ve/veya genişletilmiş alan RT artmış kaba sağkalım ve lokorejyonel kontrol oranları ile ilişkilidir ve KT tek başına verildiği takdirde pelvik rekürrens daha sık izlenmektedir.

Öneri 9.3: Yüksek risk , evre III endometrial kanser hastalarında rezidüel hastalık yoksa

- 1. EBRT
 - a. Pelvik rekürrensi azaltmak için önerilir
Kanıt düzeyi: I
Öneri kuvveti: B
 - b. Progresyonsuz sağkalımı arttırmak için önerilir
Kanıt düzeyi: I
Öneri kuvveti: B
 - c. Kaba sağkalımı arttırmak için önerilir
Kanıt düzeyi: IV
Öneri kuvveti: B
- 2. Kemoterapi, progresyonsuz sağkalımı ve kanser spesifik sağkalımı arttırmak için önerilir
Kanıt düzeyi: II
Öneri kuvveti: B
- 3. Evre 3 için kemoterapi ve EBRT'yi beraber vermenin, herhangi birini tek başına vermeye göre daha fazla kanıtı vardır.
 - a. EIIIA: KT ve EBRT düşünülmelidir
 - b. EIIIB: KT ve EBRT düşünülmelidir
 - c. EIIC1: KT ve EBRT düşünülmelidir

d. EIIIC2: KT ve genişletilmiş alan EBRT düşünölmelidir

Kanıt düzeyi: II

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 35, %94.6 evet, 2 (%5.4) kararsız

Yüksek risk non-endometrioid kanserler grubunda seröz, berrak hücreli, karsinosarkom, andifferansiye ve mikst histolojik tip tümör grupları yer alır. Hasta sayısının sınırlı olması ve heterojen hasta grubu nedeniyle yapılan çalışmalar çoğunlukla küçük hasta gruplarından oluşmaktadır. Seröz ve berrak hücreli histolojik tip tümörlerde gözlenen yüksek uzak metastaz oranları nedeniyle adjuvan KT bu hasta grubunda düşünölmelidir. Yapılan en geniş retrospektif çalışma uterin seröz kanserlerde KT ve RT kombinasyonunun sağkalım faydası sağladığını göstermiştir. Karsinosarkomlar nadir ve agresif tümörler olup hastaların üçte birinden fazlasında tanı anında extra-uterin hastalık gözlenmektedir ve evre I için dahi 5 yıllık kaba sağkalım %50'lerdedir. Karsinosarkom hastalarında RT lokal rekürrensi azaltsa da GOG çalışması ile KT'nin uzak metastaz ve sağkalım üzerine daha etkili olabileceği gösterilmiştir.

Öneri 9.4: Yüksek risk, non-endometrioid kanserlerde

1. Seröz ve berrak hücreli tümörler için tam evreleme sonrası

a. Kemoterapi düşünölebilir

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: B

b. Evre IA, LVSI negatif ise kemoterapi olmadan sadece vaginal brakiterapi düşün

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: C

c. Evre IB ve üstü ise, özellikle nod pozitif hastalara kemoterapiye ek olarak EBRT düşünölebilir

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

2. Karsinosarkom ve undifferansiye tümörler

a. Kemoterapi önerilir

Kanıt düzeyi: II

Öneri kuvveti: B

b. EBRT düşünülebilir

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 35, %94.6 evet, 2 (%5.4) kararsız

10. İleri evre veya rekürren endometrial kanserde cerrahi veya RT'nin rolü var mıdır?

Cerrahi sitoredüksiyon ileri evre hastalarda (IIIA-IV) veya rekürren hastalıkta eğer makroskopik rezidüel tümör kalmayacaksa planlanmalıdır. Sitoredüksiyon büyümüş lenf nodlarının çıkarılmasını içerse de, sistemik pelvik-paraaortik lenfadenektominin yeri tartışmalıdır. Bir meta-analizde geride rezidüel hastalık kalmadığı takdirde kaba sağkalımın pozitif etkilendiği ve sitoredüksiyonda her %10'luk artışın kaba sağkalımı 9.3 ay arttırdığı gözlenmiştir. Egzenterasyon FIGO EIIIA hastalıkta ve santral lokal relapsta düşünülebilir. Palyatif cerrahi ise kanama veya barsak obstrüksiyonu gibi semptomların giderilmesi için gerekebilir.

Öneri 10.1: İleri evre veya rekürren hastalığı olan hastalarda, sadece optimal sitoredüksiyona ulaşılabilecekse cerrahi düşünülmelidir. Seçilmiş hastalarda semptomatik bakım için palyatif cerrahi gerekebilir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 10.2: Egzenterasyon lokal ileri evre tümörü olanlarda ve radyasyon sonrası santral lokal relapsda eğer temiz cerrahi sınırlar elde edilebilecekse düşünülmelidir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Öneri 10.3: Uzak oligometastazların ve pelvik veya retroperitoenal lenf nod relapslarının tam rezeksiyonu hastalığın lokalizasyonuna göre eğer teknik olarak uygunsa düşünülmelidir.

Kanıt düzeyi: V

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Uterin seröz kanser ve berrak hücreli kanser ileri evre endometrial tümörlerin sırasıyla %10 ve %3'ünü kapsamaktadır. İleri evre hastalığı olan hastalar için endometrioid tipe göre genelde daha kötü bir prognozları mevcuttur.

Öneri 10.4: Histolojik tip cerrahi uygulama veya uygulamama kararını vermede etkili olmamalıdır.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 37, %100 evet

Radyoterapi lokal hastalık kontrolü için etkili bir terapötik modalitedir. Erken evre tümörü olan birçok hasta adjuvan RT almamış olup, lokalize vaginal relapsı olan hasta grubunda kurtarıcı RT iyi lokal kontrol sağlamaktadır. Daha önce primer adjuvan RT almayan relaps hastalarında sağkalım daha iyi olup; adjuvan RT alan hastalarda çoğu relapslar esasen uzak bölgelerde olmaktadır. Görüntü bazlı brakiterapinin (image –guided BT) ve yoğunluğu hafifletilmiş RT'nin (intensity modulated RT-IMRT) konvansiyonel yaklaşımlara göre daha iyi olduğunu gösteren bir çalışma yoktur.

Öneri 10.5: Cerrahi sonrası izole vaginal relapsı olan hastalarda RT küratif amaçla kullanılabilir.

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 34, %100 evet (34 oy)

Radyoterapi vaginal veya pelvik nodal rekürrensi olan hastalarda düşünülebilir. RT tekniklerindeki gelişmeler daha iyi lokal kontrol sağlayabilir. Kemoterapinin ek fayda sağlayıp sağlayamayacağı ise tartışmalıdır.

Öneri 10.6: Vaginal veya pelvik nodal rekürrenste; sistemik relaps açısından yüksek risk faktörü olan hastalarda RT ile beraber KT düşünülebilir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 33, %97.1 evet, 1 (%2.9) kararsız (34 oy)

Radyoterapi öncesi sistemik tedavi veya cerrahi, vaginal veya pelvik nod rekürrensinde sadece seçilmiş hastalarda, daha çok bulky hastalık varsa düşünülebilir.

Öneri 10.7: Vaginal veya pelvik nod rekürrensi için radyoterapi öncesi sistemik tedavi veya cerrahi sadece seçilmiş hastalarda planlanmalıdır.

Kanıt düzeyi: V

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 34, %100 evet (34 oy)

Öneri 10.8: Re-radyasyon tedavisi özellikli seçilmiş vakalarda kullanılabilir.

Kanıt düzeyi: V

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 34, %100 evet (34 oy)

Öneri 10.9: Lokal rekürrens veya sistemik hastalık ilişkili semptomların palyasyonu için RT kullanılabilir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 34, %100 evet (34 oy)

Cerrahiye medikal kontrendikasyonlar mevcutsa veya rezekte edilemeyecek tümörü olan hastalarda RT primer tedavi olarak kullanılabilir. İntrauterin brakiterapi tek olarak veya eksternal pelvik RT ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

Öneri 10.10: Primer rezekte edilemeyecek tümörler için veya medikal nedenlerden dolayı cerrahiye kontrendike durumlar var ise RT kullanılabilir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 34, %100 evet (34 oy)

11. İleri evre veya rekürren hastalıkta optimal sistemik tedaviler nelerdir?

Öneri 11.1: Hormon tedavisi (HT) ileri evre veya rekürren endometrioid endometrial kanser için endikedir.

Kanıt düzeyi: II

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 34, %100 evet (34 oy)

Öneri 11.2: Hormon tedavisi grad 1-2 endometrioid tümörlerde daha etkilidir.

Kanıt düzeyi: IV

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 34, %100 evet (34 oy)

Öneri 11.3: Hormon tedavisi başlamadan önce hormon reseptör durumu belirlenmelidir. Pozitif Progesteron reseptör (PgR) ve Estrojen reseptör (Er) durumu olan hastalarda daha etkili olmaktadır.

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: B

Konsensus oylaması: 33, %97.1 evet; 1 (%2.9) kararsız (34 oy)

Öneri 11.4: Primer ve metastatik hastalık için hormon reseptör durumu farklı ise rekürren hastalıktan biopsi alınması önerilir.

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 34, %100 evet (34 oy)

Öneri 11.5: Grad 1-2 ve hızlıca progresyonu olmayan hastalarda hormon reseptör pozitif tümörler için hormon tedavisi önerilen ön sistemik tedavi şeklidir.

Kanıt düzeyi: V

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 34, %100 evet (34 oy)

Progesteronlar; Medroksiprogesteron asetat (MPA) 200mg veya Megestrol asetat (MA) 160mg genellikle önerilen rejimlerdir. Cerrahi veya RT'ye uygun olmayan rekürren veya persistan endometrioid tümürlü hastalarda ön tedavi rejiminde progesteronlar yaklaşık %25 cevap oranına sahiptir.

Öneri 11.6: Progesteronlar (MPA 200mg veya MA 160mg) genel olarak önerilen rejimdir.

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 34, %100 evet (34 oy)

İleri veya rekürren hastalıkta, progestinler dışında kullanılan endokrin tedaviler tamoksifen, anastrozol, ve fulvestrant'ı içermekte olup genel olarak cevap oranları %10 civarındır.

Öneri 11.7: Progestinler sonrası diğer düşünülecek ajanlar; tamoksifen, fulvestrant ve aromataz inhibitörleridir.

Kanıt düzeyi: III

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 34, %100 evet (34 oy)

Randomize bir non-inferiorite çalışmasında (GOG 209) paklitaksel/karboplatin, sisplatin/doxorubisin/paklitaksel ile benzer etkinlik (cevap oranı olarak %51.2/%51.3 ve progresyonsuz sağkalım olarak median 13.5 ve 13.3 ay; kaba sağkalım 36.5 ve 40.3 ay) ancak daha az toksisite (tedaviye devam etmeme %18/%12) göstermesi nedeniyle tercih edilmiştir.

Öneri 11.8: Kemoterapi için standart yaklaşım 3 hafta aralıklı 6 siklus karboplatin ve paklitakseldir.

Kanıt düzeyi: I

Öneri kuvveti: A

Konsensus oylaması: 34, %100 evet (34 oy)

Öneri 11.9: İkinci sıra kemoterapi seçimi için ise bir standart yoktur.

Kanıt düzeyi: V

Öneri kuvveti: C

Konsensus oylaması: 34, %100 evet (34 oy)