



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

Başta Jinekolojik Onkoloji Uzmanları olmak üzere, tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları için “Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu” hazırlıkları Türk Jinekolojik Onkoloji Derneğinin 18 Kasım 2017 tarihinde İstanbul’da geniş bir katılımı ile gerçekleştirilen toplantısında başlatılmış ve bu süreç içerisinde geliştirilerek tamamlanmıştır. Bu kılavuz over kanseri, endometriyum kanseri, serviks kanseri, vulva kanseri ve gestasyonel trofoblastik neoplazilerin yönetimini bir bütün olarak ele almayı amaçlamıştır. Jinekolojik Kanserler Yönetim Kılavuzu oluşturulurken temelde güncel uluslararası European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları esas alınmıştır. Bununla beraber bu süreçte pek çok farklı kaynak da incelenmiştir. Bu kılavuzun hazırlanmasında katkıları olan genç arkadaşlarıma ve Prof. Dr. Sinan Özalp’a teşekkürü borç bilirim.

Türk Jinekolojik Onkoloji Camiası’na faydalı olması dileğiyle.

Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Macit Arvas

Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği Başkanı

Dip Not: Bilindiği gibi kanser tedavisi ve yönetimi kişisel olarak değerlendirilmeli ve uygulanmalıdır. Bu kılavuz pratikte Jinekolojik Onkoloji ile ilgilenen arkadaşlarımız için kanıta dayalı veriler çerçevesinde, tavsiye niteliğinde hazırlanmıştır. Meslektaşlarımızın hasta bazında yaptığı klinik değerlendirme sonucu vermiş olduğu kararlar, işbu kılavuzda yer alan önerilere uyulmadığı gerekçesi ile herhangi bir yaptırıma tabi tutulamaz. Aynı şekilde derneğimiz ve Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu’ nun yazarları ve danışmanları işbu kılavuzda yer alan öneriler sonucunda meydana gelebilecek durumlardan hiçbir şekilde ve şartta sorumlu tutulamaz.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

ENDOMETRİUM KANSERİ: ALGORİTMALARLA

TANI ve TEDAVİ

Dr. Derman Başaran; Dr. Alper Karalök; Dr. Gökhan Boyraz

Endometrium Kanserinde Tanı, Preoperatif Değerlendirme ve Tedavi

Genel Bilgiler

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Türkiye’de yıllık yaklaşık 3850 yeni vaka bildirilmekte ve uterin korpus kanserlerine bağlı yaklaşık 520 ölüm görülmektedir [1]. Hastaların çoğu erken evrede (%80 Evre 1’de) tanı almaktadır ve tanı sırasında median yaş 63 olarak bildirilmektedir. Erken evre hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %95’lerde iken lokal yayılımı olan hastalarda %68, uzak metastazı olan hastalarda ise % 17 sağ kalım oranları görülmektedir [2, 3]. Endometrium kanseri histolojik olarak tip 1 ve 2 olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. Endometrioid tip (tip 1) histoloji olguların %80’ini oluşturmakta iken, tip 2 kanserler (seröz, berrak hücreli histoloji, ve karsinosarkom) olguların %20’sini oluşturmaktadır [4].

A.Tanı ve Preoperatif Değerlendirme

Endometrium kanseri şüphesi olan hastalarda Pipelle ile alınan endometrial biyopsi sıklıkla tanı için yeterlidir. Ancak Pipelle endometrial biyopsinin yanlış negatiflik oranları yaklaşık %10 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle endometrium kanseri şüphesi kuvvetli olan semptomatik hastalarda fraksiyone dilatasyon ve küretaj seçilecek yöntem olmalıdır[5, 6]. Endometriumun değerlendirmesinde ofis histeroskopi de diğer bir seçenektir. Tanı sonrasında başlangıç preoperatif değerlendirme, klinik öykü, fizik muayene ve görüntülemeyi içermektedir (Şekil 1). Endometrioid tip histolojiye sahip hastalarda görüntüleme olarak transvajinal ultrasonografi ve akciğer grafisi başlangıç değerlendirmede yeterlidir. Şüpheli durumlarda (semptomlara göre veya uterus dışı yayılım şüphesi varlığında) ileri radyolojik değerlendirmeler (manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi gibi) yapılabilir. Ancak non-endometrioid histolojiye sahip hastalarda ekstra-uterin yayılım varlığını araştırmak için preoperatif değerlendirmeye Ca-125 ve tüm vücut bilgisayarlı tomografi de eklenebilmektedir [3].



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

B. Primer tedavi

Endometrium kanseri 2009 FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) evreleme sistemine göre evrelenmektedir. Buna göre primer tedavi, cerrahi evrelemeyi içermekte ve hastalığın evresine göre adjuvan tedavi planlanmaktadır. Preoperatif olarak endometrioid tip histolojiye sahip, grade 1-2 hastalarda önerilen yaklaşım; total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi yapılarak spesmenin frozen patolojik değerlendirmeye gönderilmesi ve ekstra-uterin yayılım için risk faktörlerine göre lenf nodu diseksiyonu yapıp yapılmamasına karar verilmesidir (Şekil 1). Sentinel lenf nodu (SLN) uygulaması eksplorasyon sırasında gross extrauterine hastalık saptanmayan vakalarda kullanılabilir bir tedavi algoritması olarak son zamanlarda öne çıkmakla beraber kurumsal tecrübe olan merkezlerde uygulanması faydalıdır[7]. Non-endometrioid histolojisi veya grade 3 endometrioid histolojideki sahip hastalarda ekstra-uterin yayılım riski yüksek olduğu için standart yaklaşım, abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi, omentektomi ve bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonundan oluşan tam bir evreleme cerrahisidir. Intraabdominal yayılım durumunda ise over kanserine benzer şekilde sitoredüktif cerrahi prosedürler göz önünde bulundurulmalı ve geride rezidü tümör bırakılmaması hedeflenmelidir [8, 9]. Peritoneal sitoloji FIGO 2009 evreleme sistemine göre endometrium kanserinde evreyi değiştirmemekle birlikte bazı yazarlar tarafından bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmekte ve bu nedenle alınmaya devam edilmesi önerilmektedir [10, 11]. Endometrium kanseri Lynch sendromlu hastalardaki başvuru kanseri olabilir. Kolon kanseri ve over kanseri için de risk taşıyan bu hasta grubunu tanımlamak için aile hikayesi olan hastalarda veya şartlar uygun ise tüm hastalarda uterusun incelenmesi sırasında immunohistokimyasal olarak DNA yanlı eşleşme tamiri genlerinin ürünü olan proteinlerin değerlendirilmesi faydalı olabilir[12].

C. Endometrium Kanserinde Adjuvan Tedavi

Risk faktörlerine göre hastaların heterojen olmasından dolayı adjuvan tedavi verilecek hastalar prognostik faktörlere göre gruplandırılmışlardır (Şekil 2). Radyoterapinin uterusu sınırlı hastalıkta pelvik ve vajinal rekürrens oranını düşürse bile toplam sağ kalımı (overall survival, OS) etkilemediğini biliyoruz. Uterusa sınırlı hastalıkta EBRT (Eksternal beam radyoterapi)'nin endometrium kanserindeki rolünü değerlendiren 4 çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan PORTEC1 ve Aadlers'in çalışmasındaki hastalar cerrahi



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

olarak evrelenmemiştir. ASTEC/EN.5 çalışmasında da hastaların sadece yarısı cerrahi olarak evrelendirilmiştir. Sadece GOG99’da hastalara formal cerrahi evreleme yapılmıştır. EBRT endometrium kanserinde lokal rekürrensleri önlemek amaçlı standart adjuvan tedavi haline gelmiş fakat bu tedavinin radyoterapiye bağlı çok fazla yan etkisi mevcuttu. EBRT’nin toksik yan etkilerinden dolayı uterusu sınırlı endometrium kanserinde EBRT ile vajinal brakiterapi’yi kıyaslayan PORTEC 2 çalışması yapılmıştır. PORTEC 2’nin sonucuna göre iki tedavi modalitesinde de eşit düzeyde pelvik kontrol sağlandığı gözlenmiştir[13]. Bu çalışmalarda yüksek riskli hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. GOG 249 çalışmasında yüksek riskli hastalarda vajinal brakiterapi + kemoterapi(KT), EBRT ile kıyaslanmış ve sağ kalımları aynı bulunmuş fakat KT kolunda akut toksisite daha fazla gözlenmiştir. İki retrospektif SEER data analizlerine göre adjuvan RT uterusu sınırlı yüksek riskli hastalarda OS’ı artırmaktadır fakat diğer gruplarda bu sağ kalım avantajı gözlemlenmemektedir [14, 15].

Evre 1B, grade 3 hastalar diğerlerine göre daha kötü prognozludur. Adjuvan RT’e rağmen bu grup hastalarda uzak organ metastazları sık gözlenmektedir[16, 17]. Bu hasta grubunda sistemik tedavi etkili olabileceği düşünülmüştür fakat brakiterapi+KT’yi EBRT ile kıyaslayan GOG249’a göre iki grup arasında sağ kalım farkı gözlemlenmemiştir. Uterusa sınırlı yüksek riskli hastalıkta standart tedavi EBRT olarak görülmektedir[18].

Ekstrauterin hastalıkta rekürrens olasılığı belirgin olarak arttığı için adjuvant tedavi gerekliliği mevcuttur. Adjuvan tedavinin nasıl olacağı çok net değildir. Evre 3A-3C hastalıkta tedavi şekli sistemik tedavi ve/ veya EBRT±vajinal brakiterapi’dir. PORTEC3 çalışmasının sonuçlarına göre; KT+RT RT’ye kıyasla hastalısız sağ kalım (disease-free survival: DFS) avantajı sunmaktadır[19]. Evre 4A-4B hastalıkta debulking cerrahisi ±EBRT(±vajinal brakiterapi) şeklindedir. Bu hastalarda yan etkilerinin fazlalığından dolayı tüm abdomen ışınlanması önerilmemektedir.

Uterin seröz, berrak hücreli ve karsinosarkomlar endometrioid histopatolojilere göre daha agresiftirler. Klinik olarak erken evrelerde bile uzak organ metastazları görülebilir. Adjuvan tedavi şekli kişiselleştirilmelidir.

Düşük riskli endometrioid, endometrial kanserde adjuvan radyoterapi(RT)’nin OS ve DFS üzerine yararı gösterilememiştir [16, 20-22].

• Bu gruba adjuvan tedavi önerilmez.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

Intermediate risk endometrioid endometrial kanserli hastalarda olan risk faktörleri lokorejyonel rekürrensden çok vajinal rekürrens ile ilişkilidir. EBRT pelvik rekürrens riskini 3 kat düşürmesine karşın OS üzerinde bir yararı gösterilememiştir[22]. Randomize bir çalışma olan PORTEC 2’de vajinal brakiterapinin EBRT’ye göre radyoterapiye bağlı yan etkilerin daha az olduğu ve vajinal rekürrensi azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir[13].

- Adjuvan brakiterapi vajinal rekürrens riskini düşürmektedir.
 - Özellikle 60 yaşından küçük hastalar için tedavisiz izlem bir seçenek olarak düşünülebilir.

Yüksek Intermediate riskli endometrioid endometrial kanserli hastalarda GOG 249 çalışmasında EBRT(Eksternal beam radyoterapi)’e KT(kemoterapi) eklenmesinin bir faydası gösterilememiştir.

Cerrahi evreleme yapılan nod negatif hastalarda;

- Adjuvan brakiterapi vajinal rekürrensi azaltmak için önerilmektedir.
- Adjuvan tedavi verilmemesi de bir seçenek olarak düşünülebilir. Cerrahi evreleme yapılmamış hastalarda;
- LVSI(+) hastalarda EBRT pelvik rekürrensi azaltmaktadır.
- Grade 3 ve LVSI(-) olan hastalarda sadece vajinal brakiterapi vajinal rekürrens ihtimalini azaltmak için önerilir.
- Sistemik tedavinin yararı net değildir.

Yüksek riskli endometrioid endometrial kanserli hastalar artmış pelvik rekürrens ve uzak metastaz riski ile karakterizedir. Endometrioid ve non-endometrioid histopatolojileri içeren heterojen bir gruptur. Seröz kanserli hastalarda 5 yıllık OS %20-25 iken derin myometrial invazyon ve grade-3 olan hastalarda 5 yıllık OS %58 dir [23].

EBRT bu hasta grubunda maksimum pelvik kontrolü sağlamak için standarttır. Bu hasta grubuna EBRT’ye adjuvant KT eklenmesi DFS(78% vs 69%,P = 0.009) ve OS(82% vs 75%,P = 0.07)’de anlamlı olarak iyileşme sağlamıştır. [24].

Cerrahi evrelenmiş, nod negatif;

- Lokorejyonel rekürrensi azaltmak için adjuvan EBRT değerlendirilmelidir.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

• Vajinal rekürrensi azaltmak için adjuvan brakiterapi değerlendirilmelidir.

• Adjuvan sistemik tedavi araştırma aşamasındadır.

Cerrahi olarak evrelendirilmemiş

• Pelvik kontrolü sağlamak için adjuvan EBRT önerilmelidir.

• PFS(progresyonsuz sağ kalım) ve kanser spesifik sağ kalımı (cancer-specific survival) artırmak için adjuvan KT değerlendirilmelidir.

• KT'nin EBRT ile verilmesinin yalnızca EBRT veya KT verilmesinden daha fazla kanıtı vardır.

Yüksek Riskli Evre 2 endometrial kanser.

Tip 1 histerektomi, cerrahi evlenmiş, nod negatif

• Grade1-2 LVSI(-): Lokal kontrolü artırmak için vajinal brakiterapi önerilir.

• Grade 3 veya LVSI(+) > EBRT önerilir.

> Brakiterapi boost değerlendirilmelidir. > Kemoterapi çalışma aşamasındadır

Tip 1 histerektomi, cerrahi olarak evlenmemiş



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

- EBRT önerilir.
- Brakiterapi boost değerlendirilmelidir.
- Grade 3 veya LVSI(+): Ardışık KT değerlendirilmelidir.

Yüksek riskli ve Evre 3 endometrial kanser;

Evre 3C hastalarda pelvik ve veya genişletilmiş alan RT verilmesi yalnızca KT'ye göre yüksek sağ kalım ve lokorejyonel kontrol ile ilişkilidir [25, 26].

GOG 258'e göre evre 3-4 hastalarda EBRT+KT yalnızca KT'e göre artmış OS ve PFS ile ilişkilidir.

- EBRT önerilir.
- › EBRT pelvic rekürrensi azaltmak ile ilişkilidir.
- › EBRT PFS'i uzatır
- › EBRT Sağ kalımı uzatır



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

- KT; PFS ve CSS'ı uzattığı için önerilir.
- 3A: KT+EBRT değerlendirilmelidir
- 3B: KT+EBRT değerlendirilmelidir
- 3C1: KT+EBRT değerlendirilmelidir
- 3C2: KT+genişletilmiş alan EBRT değerlendirilmelidir

Yüksek Riskli, non-endometrioid kanser ;

Seröz, berrak hücreli, karsinosarkom, undiferansiye ve %10 dan fazla non-endometrioid mix tümörler non-endometrioid tümörler olarak sınıflandırılırlar.

Evre 1A seröz berrak hücreli ile yapılmış retrospektif bir çalışmada 5 yıllık izole pelvik rekürrens %4 ve lokorejyonel rekürrens %7 ve 5 yıllık OS %84 olarak saptanmıştır. Bu nedenle bu hastalara sadece vajinal brakiterapi önerilebilir[27].

Karsinosarkomlarda tüm karın radyoterapi ve 3 kür ifosfamid+cisplatinin karşılaştırıldığı çalışmada istatistiksel açıdan anlamlı olmazsa bile kemoterapi ile daha az rekürrens ve daha iyi sağ kalım sağlandığı gösterilmiştir [28].

Cerrahi evrelenmiş Seröz veya berrak hücreli karsinom:

- KT düşünülebilir, klinik çalışmalar teşvik edilmeli
- Evre 1A LVSI(-) Sadece vajinal brakiterapi düşünülebilir.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

- Evre \geq IB EBRT'e KT eklenmesi düşünülebilir özellikle node pozitif hastalarda

Karsinosarkom veya Undiferansiye tümörlerde:

- KT önerilir
- EBRT düşünülebilir, klinik çalışmalar teşvik edilmeli

D. Rekürren Endometrial Kanserin Yönetimi

Tedavi sonrasında, evre I-II endometrial kanserli olgularda rekürrens riski yaklaşık olarak %15'dir[29-31]. Daha ileri evrede başvuran hastalarda ise bu oran artabilmektedir. Nüks olgularının yaklaşık yarısı lokal(vajen/ pelvis) nüks iken, vakaların %30'u sistemik nüks, geri kalanlar ise hem lokal hem de sistemik nüks şeklindedir[32]. Hastalık rekürrenslerinin %30-40'ı ilk yıl içinde saptanırken, nüks olgularının %75'i tedavi bitiminden sonraki ilk 3 yıl içinde saptanırlar. Endometrium kanserli hastalardaki rekürrenslerin çoğu semptomatiktir ve özellikle de pelvik rekürrens olan olguların temel yakınması vajinal kanamadır. Vajinal kanama dışında pelvik ağrı, iştah ve kilo kaybı, bacaklarda şişme, barsak alışkanlıklarda değişme gibi şikâyetler de dikkate alınmalıdır. Bu tarz şikâyetleri olan hastalarda rekürrens olasılığı göz önüne alınmalı ve fizik muayene ile görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmalıdır. Fizik muayene, ek görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile nüks tanısı koyulduktan sonra temel olarak lokal ve sistemik rekürrens ayrımı yapılmalıdır çünkü tedavi yaklaşımları birbirinden çok farklıdır (Şekil 6).

Lokal rekürrens

İzole vajinal rekürrensi olan hastalar tam kür elde edilme şansı en yüksek olan grubu oluştururlar. Bu hastalarda izole vajinal rekürrens tanısını netleştirmek için tüm vücut görüntülemesi yapılması gereklidir. Çalışılan merkezin olanaklarına ve kurumsal deneyime göre bu tüm vücut bilgisayarlı tomografisi (BT) veya pozitron emisyon tomografisi/BT (PET/BT) olabilir.

- i. Radyoterapi almamış olgular: Daha önce radyoterapi almamış hastalardaki izole vajinal nükslerde, radyoterapi ile hastalık kontrol şansı %81-88



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

arasındadır[33, 34]. Pelvise taşmış hastalık ve lenfatik rekürrens olan olgularda ise prognoz kötüdür[35]. Bu hasta grubunda yüksek doz brakiterapi ve eksternal radyoterapi ile yüksek lokorejyonel kontrol sağlanabilir[36]. Daha büyük tümörü olan hastalarda radyoterapiden önce tümöral rezeksiyon yapılması lokal kontrol şansını arttırabilir. Bu olgularda kemoterapinin de eklenmesiyle sağ kalım avantajı sağlanabileceği şu anda araştırılması devam eden bir husustur ve netlik kazanmamıştır (GOG0238-NCT00492778).

ii. Radyoterapi almış olan olgular: Rekürrens bölgesine daha önceden radyoterapi almış olgularda ekzenteratif cerrahi küratif tek seçenek olmaktadır ve bu olguların 5 yıllık yaşam sağ kalım oranları yaklaşık %40'dır [37]. Cerrahi tedavi için uygun olmayan adaylar için doz ayarlaması yapılarak ve komşu organlar korunarak re-irradiasyon denenebilir fakat bu konudaki veri kısıtlıdır [38]. Cerrahi aday olmayan ve yeniden radyoterapi alamayacak olgular sistemik rekürrensi olgular gibi tedavi edilebilirler.

Sistemik rekürrens

Yaygın hastalıkla başvuran hastalarda eğer rezidü tümör bırakmadan sitoredüktif cerrahi yapılabilecekse ilk tercih cerrahi ve sonrasında sistemik tedavi (kemoterapi- hormonoterapi) olmalıdır. Komplet rezeksiyon yapılan olgularda sağ kalım ortalama 39ay iken rezidü tümör kalan olgularda bu süre 13.5 ay olarak bulunmuştur[39, 40].

Sistemik rekürrensi olan olgularda cerrahi sonrasında veya cerrahi yapılamayacak olgularda ilk kuşak tedavide paklitaksel ve karboplatin kombinasyonun sisplatin, doksurobosin ve paklitaksel kombinasyonuna göre benzer sağ kalım oranları ve daha kabul edilebilir yan etki profiline sahip olduğu gösterildiği için tercih edilmelidir[41]

Herhangi bir nedenden dolayı sekonder sitoredüksiyon veya sistemik sitotoksik tedavi alamayacak hastalarda veya ikincil kuşak tedavi olarak hormonal ajanlardan yanıt alınabilir. Hormonal tedavide başlıca ajanlar progestinlerdir (Medroksiprogesteron Asetat veya Megestrol Asetat). Progestinlerin tamoksifen ile ardışık tedavisi de düşünülebilir. Hormonal ajanlara ortalama yanıt oranı %20'dir. Klinik cevap halinde progresyona kadar süresiz tedavi önerilir. [42, 43]



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

E. Histerektomi piyesinde saptanan insidental endometrium kanserinin yönetimi:

Benign nedenlerle yapılan histerektomilerde endometrial kanser riski %0.1-%1 arasında değişir[44]. Post-operatif insidental endometrial karsinom olgusu ile çeşitli hallerde karşılaşılabilir: i) yetersiz preoperatif değerlendirme(histerektomi öncesi biyopsi yapılmaması, acil nedenli histerektomiler gibi), ii) intraoperatif değerlendirme kullanan kliniklerde frozen inceleme tanı hatası, iii) evrelendirme cerrahisi yapacak hekim olmaması durumunda[45]. Bu durumu önlemenin en temel yolu anormal uterin kanamanın özellikle de postmenopozal hasta grubunda düzgün değerlendirilmesidir.

Bu durum ile karşılaşıldığı takdirde ilk olarak histerektomi±salpingo-ooforektomi piyesinin jinekolojik kanserler konusunda deneyimli bir merkezde tekrar değerlendirilmesi istenmelidir. Bu konsültasyonda patoloğdan tanının konfirme edilmesi ve mümkünse uterin faktörlerin (tümör histolojik tipi, grade, tümör yerleşimi, myometrial invazyon derecesi, servikal tutulum, tümör çapı, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), adneksal tutulum) tümünün dokümanite edilmesi istenir (Şekil 7). Histerektomi eğer dış merkezde yapıldıysa tedaviyi ilk yapan hekimden intraoperatif bulguların istenmesi uygundur.

Myometrial invazyon<%50, Grade 1-2, Tümör çapı<2 cm, Endometrioid histoloji, LVSI negatif olarak bildirilen olgularda ekstrauterin hastalık riski ve rekürrens riski %1'in altındadır. 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları %99 olan bu hasta grubunda cerrahi evreleme yapılmadan takiple prognoz mükemmeldir[46]. Sadece histerektomi yapılmış olgularda tamamlayıcı ooforektomi kararı hasta ile konuşularak verilmelidir. Overleri korunan 40 yaş altı olgularda tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin azaldığı gösterilmekle beraber bu hasta grubunun %1'inde ileri dönemde malign over tümör gelişim riskinin olduğu da hasta ile paylaşılmalıdır[47, 48].

Yukarıdaki iyi prognostik faktörleri taşıyan grubun dışındaki tüm olgular adjuvan tedavi tercihi için değerlendirilmelidirler. Bu hastalarda ekstrauterin hastalığı saptamak için görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. PET/BT'nin nodal metastazları saptamadaki sensitivitesi %63, spesifisitesi ise %94.7'dir

[49].Görüntüleme yöntemlerinin yalancı negatiflik oranları yüksek olduğundan dolayı adjuvan tedavinin yönetilmesi için hastaların doğrudan evreleme cerrahisine yönlendirilmesi de diğer bir seçenektir.

F. Endometrium Kanserinde Fertilitenin korunması:

Endometrial kanserli kadınların yaklaşık %5'i 40 yaş altındadırlar ve bu hastaların bir kısmı fertilitelerini koruma isteğiyle hekimlerin karşısına gelmektedirler. [2] Fertilitite koruyucu tedavinin temel noktasını oral veya lokal progestin tedavisi oluşturmaktadır fakat tedavi başlangıcından önce bu yaklaşımların standart dışı bir yol olduğu ve cerrahi tedavi ile çok yüksek olasılıkla tam kür sağlanacak bir kanser tedavisinde progresyon, rekürrens ve hatta mortalite ile



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

sonuçlanabileceği hekimler ve hastalar tarafından anlaşılmalıdır. Fertilite arzusu olan endometrial kanserli olguların bu konuda tecrübesi olan ve reproduktif endokrinoloji ünitesi de olan tersiyer merkezlerde yönetilmeleri en iyi sonucu sağlayacaktır. Tedavi cevap oranı %75-80 arasında değişmek ile beraber rekürrens oranları %30-40 civarında olan fertilite tedavi sonrasında tamamlayıcı histerektomi yapılarak standart tedaviye dönmek gerekir[50, 51]. Hastanın yaşına ve uterin risk faktörlerine göre bazı olgularda overlerin korunması düşünülebilir[52]. Fertilite koruyucu tedavi için gerekli şartlar ve tedavi algoritması şekil 8’de sunulmuştur. Progestinlere tedavi vermeyen hastalarda veyahut progestin tedavisinin etkinliğini arttırmak amacı ile histeroskopik rezeksiyon denenebilir.[53]



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

Kaynaklar

1. Gultekin, M., et al., Trends of Gynecological Cancers in Turkey: Toward Europe or Asia? *Int J Gynecol Cancer*, 2017. 27(8S Suppl 1): p. S1-S9.
2. Lee, N.K., et al., Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*, 2007. 109(3): p. 655-62.
3. Colombo, N., et al., ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*, 2016. 26(1): p. 2-30.
4. American College of, O. and Gynecologists, ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2005. 106(2): p. 413-25.
5. McKenney, J.K. and T.A. Longacre, Low-grade endometrial adenocarcinoma: a diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol*, 2009. 16(1): p. 1-22.
6. Leitao, M.M., Jr., et al., Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 2009. 113(1): p. 105-8.
7. Rossi, E.C., et al., A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRE trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*, 2017. 18(3): p. 384-392.
8. Mariani, A., et al., Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*, 2008. 109(1): p. 11-8.
9. Mariani, A., et al., Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 182(6): p. 1506-19.
10. Wethington, S.L., et al., Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol*, 2009. 115(1): p. 18-25.
11. Takeshima, N., et al., Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol*, 2001. 82(3): p. 470-3.
12. Backes, F.J., et al., Prospective evaluation of DNA mismatch repair protein expression in primary endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2009. 114(3): p. 486-90.
13. Nout, R.A., et al., Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*, 2010. 375(9717): p. 816-23.
14. Chino, J.P., et al., The influence of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 82(5): p. 1872-9.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

15. Lee, C.M., et al., Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *JAMA*, 2006. 295(4): p. 389-97.
16. Keys, H.M., et al., A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2004. 92(3): p. 744-51.
17. Creutzberg, C.L., et al., Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*, 2004. 22(7): p. 1234-41.
18. McMeekin, D., et al., 1A randomized phase III trial of pelvic radiation therapy (PXRT) versus vaginal cuff brachytherapy followed by paclitaxel/carboplatin chemotherapy (VCB/C) in patients with high risk (HR), early stage endometrial cancer (EC): A Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecologic Oncology*, 2014. 134(2): p. 438.
19. de Boer, S.M., et al., Final results of the international randomized PORTEC-3 trial of adjuvant chemotherapy and radiation therapy (RT) versus RT alone for women with high-risk endometrial cancer. 2017, American Society of Clinical Oncology.
20. Group, A.E.S., et al., 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*, 2009. 373(9658): p. 137-46.
21. Creutzberg, C.L., et al., 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*, 2000. 355(9213): p. 1404-11.
22. Kong, A., et al., Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2012. 104(21): p. 1625-34.
23. Sagae, S., et al., Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 2014. 24(9 Suppl 3): p. S83-9.
24. Hogberg, T., et al., Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer*, 2010. 46(13): p. 2422-31.
25. Secord, A.A., et al., A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2013. 128(1): p. 65-70.
26. Klopp, A.H., et al., Node-positive adenocarcinoma of the endometrium: outcome and patterns of recurrence with and without external beam irradiation. *Gynecol Oncol*, 2009. 115(1): p. 6-11.
27. Barney, B.M., et al., The role of vaginal brachytherapy in the treatment of surgical stage I papillary serous or clear cell endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 85(1): p. 109-15.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

28. Wolfson, A.H., et al., A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol*, 2007. 107(2): p. 177-85.
29. Del Carmen, M.G., D.M. Boruta, 2nd, and J.O. Schorge, Recurrent endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol*, 2011. 54(2): p. 266-77.
30. Fung-Kee-Fung, M., et al., Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 2006. 101(3): p. 520-9.
31. Lajer, H., et al., Survival after stage IA endometrial cancer; can follow-up be altered? A prospective nationwide Danish survey. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012. 91(8): p. 976-82.
32. Lin, L.L., et al., Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 63(2): p. 500-4.
33. Poulsen, H., et al., Adjuvant radiation therapy is not necessary in the management of endometrial carcinoma stage I, low-risk cases. *International Journal of Gynecological Cancer*, 1996. 6(1): p. 38-43.
34. Huh, W.K., et al., Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer: a multiinstitutional experience. *Int J Gynecol Cancer*, 2007. 17(4): p. 886-9.
35. Creutzberg, C.L., et al., Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*, 2003. 89(2): p. 201-9.
36. Petignat, P., et al., Salvage treatment with high-dose-rate brachytherapy for isolated vaginal endometrial cancer recurrence. *Gynecol Oncol*, 2006. 101(3): p. 445-9.
37. Khoury-Collado, F., et al., Pelvic exenteration with curative intent for recurrent uterine malignancies. *Gynecol Oncol*, 2012. 124(1): p. 42-7.
38. Abusaris, H., M. Hoogeman, and J.J. Nuyttens, Re-irradiation: outcome, cumulative dose and toxicity in patients retreated with stereotactic radiotherapy in the abdominal or pelvic region. *Technol Cancer Res Treat*, 2012. 11(6): p. 591-7.
39. Awtrey, C.S., et al., Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2006. 102(3): p. 480-8.
40. Bristow, R.E., et al., Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2006. 103(1): p. 281-7.
41. Miller, D., et al., Late-breaking abstract 1: randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*, 2012. 125(3): p. 771.
42. Thigpen, J.T., et al., Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol, 1999. 17(6): p. 1736-44.

43. Cook, L.S., et al., Population-based study of tamoxifen therapy and subsequent ovarian, endometrial, and breast cancers. J Natl Cancer Inst, 1995. 87(18): p. 1359-64.

44. Yuk, J.S., et al., The Incidence of Unexpected Uterine Malignancy in Women Undergoing Hysterectomy for a Benign Condition: A National Population-Based Study. Ann Surg Oncol, 2016. 23(12): p. 4029-4034.

45. Ayhan, A., et al., The role of reoperation in the management of endometrial carcinoma found in simple hysterectomy. J Surg Oncol, 2006. 93(5): p. 373-8.

46. Bogani, G., et al., Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. J Obstet Gynaecol Res, 2014. 40(2): p. 301-11.

47. Matsuo, K., et al., Risk of Subsequent Ovarian Cancer After Ovarian Conservation in Young Women With Stage I Endometrioid Endometrial Cancer. Obstet Gynecol, 2017. 130(2): p. 403-410.

48. Matsuo, K., et al., Ovarian Conservation and Overall Survival in Young Women With Early-Stage Low-Grade Endometrial Cancer. Obstet Gynecol, 2016. 128(4): p. 761-70.

49. Chang, M.C., et al., 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol, 2012. 81(11): p. 3511-7.

50. Gallos, I.D., et al., Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 2012. 207(4): p. 266 e1-12.

51. Park, J.Y., et al., Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). Eur J Cancer, 2013. 49(4): p. 868-74.

52. Gu, H., et al., Survival Impact of Ovarian Preservation on Women With Early-Stage Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Int J Gynecol Cancer, 2017. 27(1): p. 77-84.

53. Arendas, K., et al., Hysteroscopic resection in the management of early-stage endometrial cancer: report of 2 cases and review of the literature. J Minim Invasive Gynecol, 2015. 22(1): p. 34-9.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

Şekil 1. Endometrium kanserinde tanı ve tedavi algoritması.

Şekil 2- Rekürrens için Risk Grupları

Şekil 3. Evre 1 Endometrium kanserinde adjuvan tedavi algoritması:

Şekil 4. Evre 2-4 Endometrium kanserinde adjuvan tedavi algoritması:

Şekil 5. Non-Endometrioid histolojideki endometrium kanserinde adjuvan tedavi algoritması.

Şekil 6. Rekürren Endometrial Kanserde Yönetim.

Şekil 7. İnsidental endometrial kanser olgularının yönetimi.

Şekil 8. Fertilite koruyucu tedavi algoritması

Yasal Uyarı:

Yukarıda yer alan bilgiler sadece bilgilendirme amaçlı olup teşhis ve tedavi amaçlı kullanılamaz.

Burada yer alan konularla ilgili daha geniş bilgi sahibi olmak için bir uzmana başvurulmalıdır.

Tanı ve tedavi mutlaka doktor tarafından yapılmalıdır.

Bu kılavuz pratikte Jinekolojik Onkolojiyle ilgilenen arkadaşlarımız için kanıta dayalı veriler çerçevesinde, tavsiye niteliğinde hazırlanmıştır. Bu bilgiler tıbbi uygulamalar için bir kılavuz niteliği taşımaz.

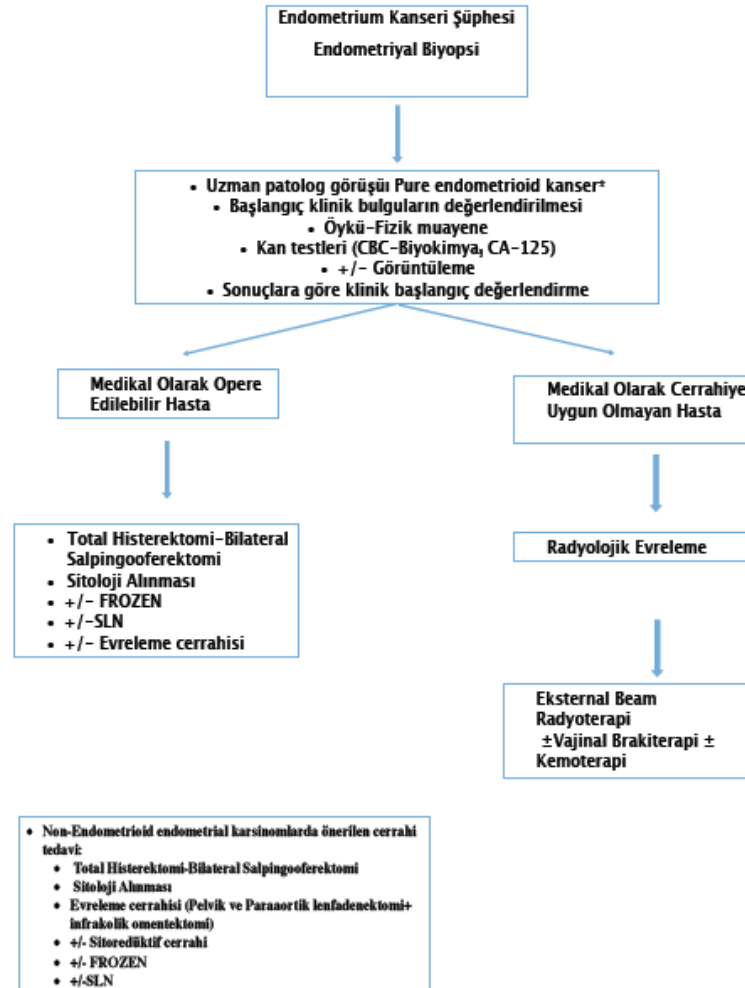
Aksine davranışlardan kullanıcı sorumludur.

Hiçbir karşılık beklenmeksizin toplum yararı gözetilerek hazırlanan bu bilgiler. Derneğimizin yazılı izni olmadan kullanılamaz, çoğaltılamaz ve yayınlanamaz.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

Şekil 1. Endometrium kanserinde tanı ve tedavi algoritması.





Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

Şekil 2- Rekürrens için Risk Grupları

- **Düşük Risk:**
 - Evre 1 Endometrioid, grade 1-2, < %50 MI, LVSI(-)
- **Orta Düşük Risk:**
 - Evre 1 Endometrioid, grade 1-2, ≥ %50 MI, LVSI(-)
- **Orta Yüksek Risk**
 - 50 yaş altında grade2-3 hastalık, LVSI+ ve MI>%50 faktörlerin üçünün de olması
 - 50-70 yaş arasında grade2-3 hastalık, LVSI+ ve MI>%50 faktörlerin ikisinin olması
 - 70 yaş üzeri grade2-3 hastalık, LVSI+ ve MI>%50 faktörlerin sadece bir tanesinin olması yeterli
- **Yüksek Riskli:**
 - Evre 2
 - Evre 3 Endometrioid, Rezidüel hastalık yok
 - Non Endometrioid (Seröz, Berrak Hücreli, Undiferansiye karsinom, Karsinosarkom)
- **İleri Evre**
 - Evre 3 Rezidüel Hastalık (+)
 - Evre 4A
- **Metastatik**
 - Evre 4B

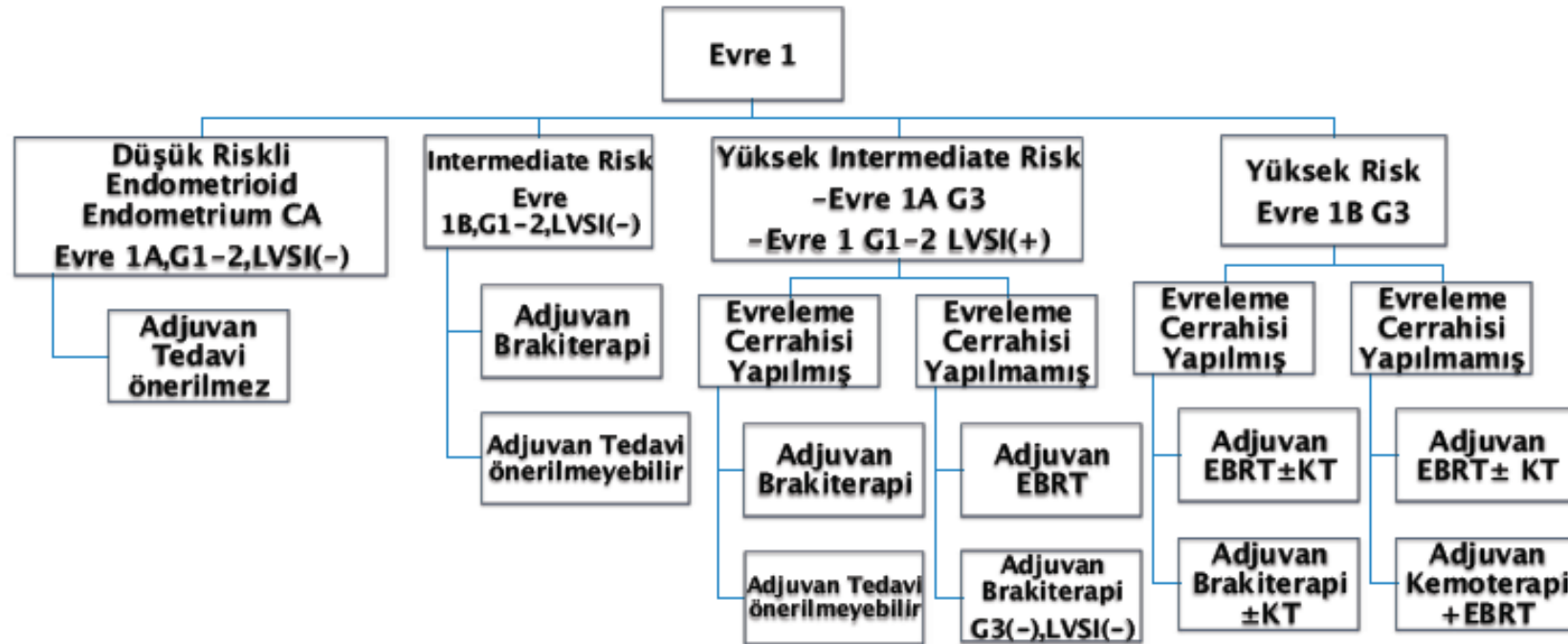
MI: Myometrial invazyon

LVSI: Lenfovasküler alan invazyonu



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

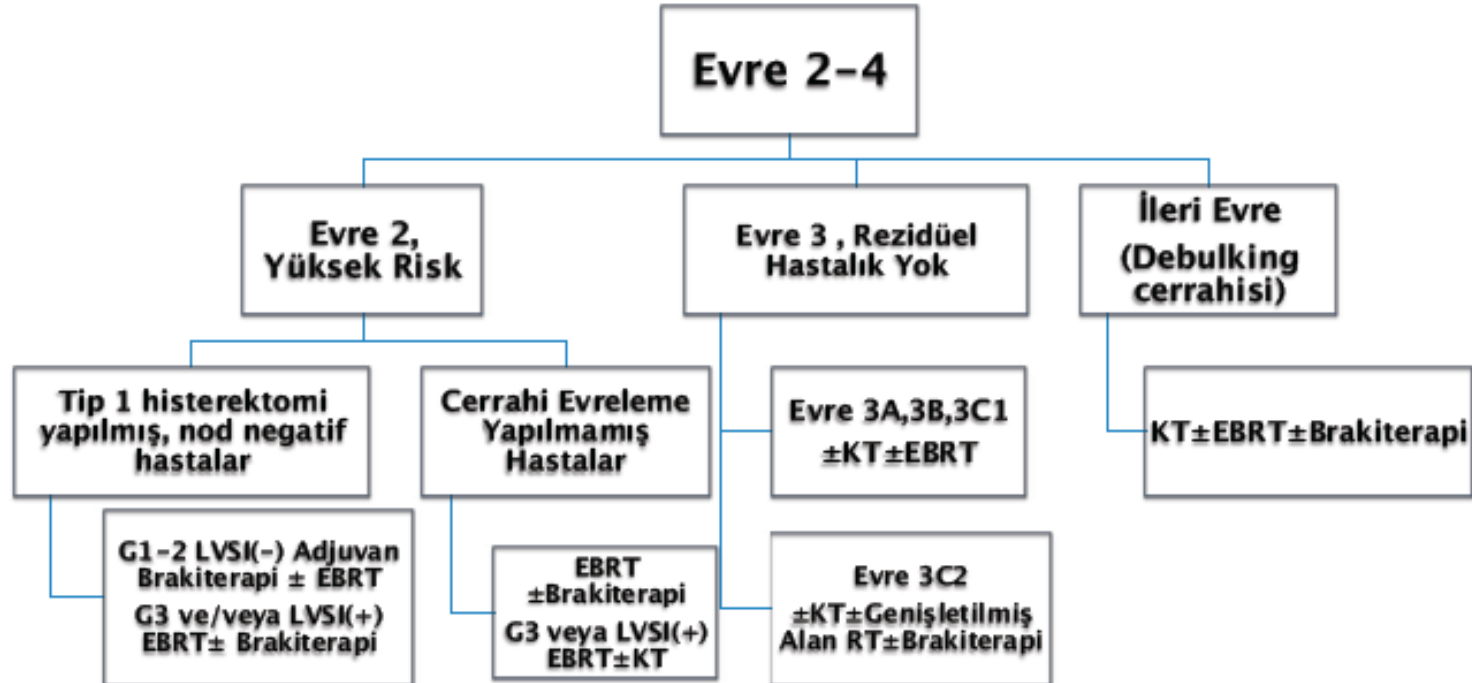
Şekil 3. Evre 1 Endometrium kanserinde adjuvan tedavi algoritması:





Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

Şekil 4. Evre 2-4 Endometrium kanserinde adjuvan tedavi algoritması:





Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

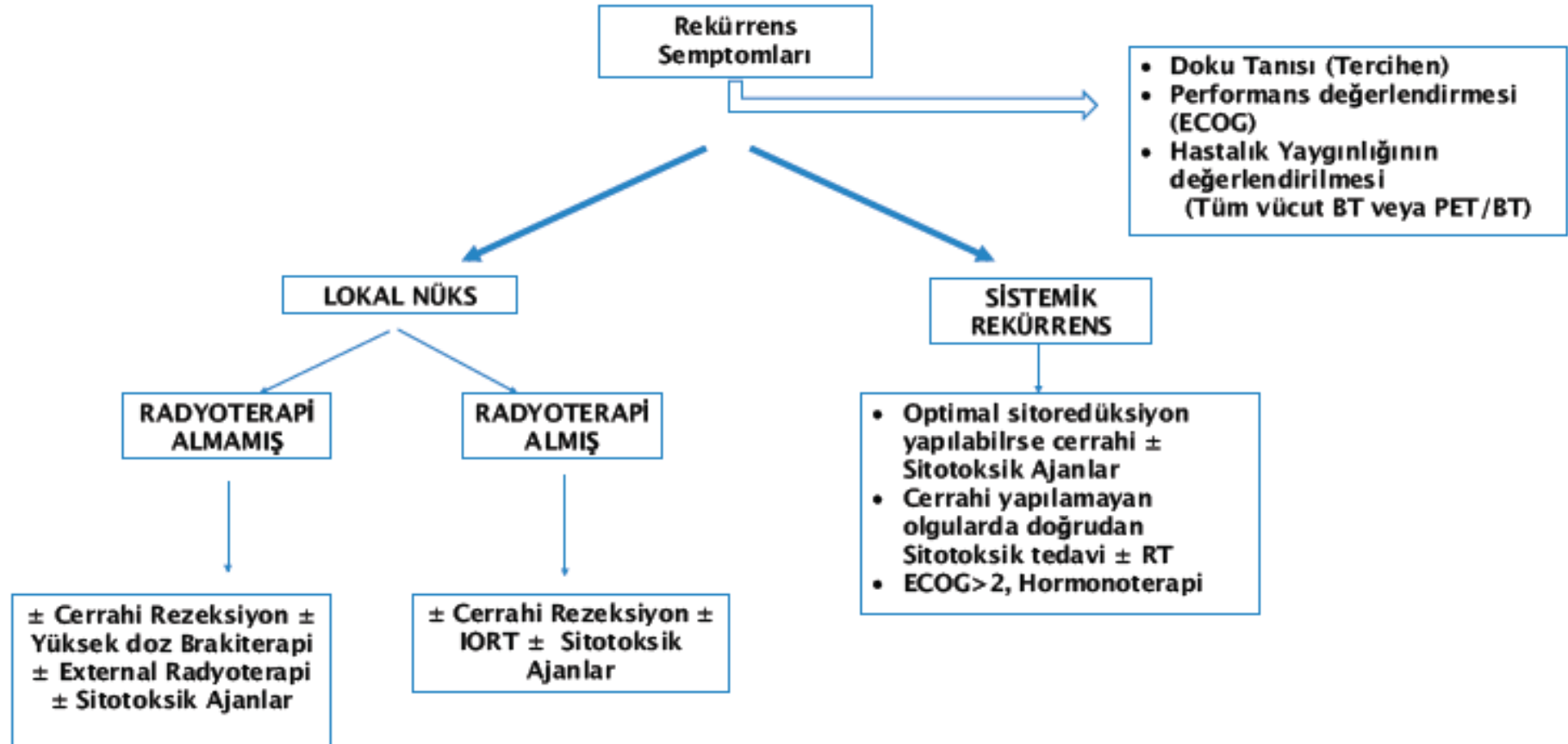
Şekil 5. Non-Endometrioid histolojideki endometrium kanserinde adjuvan tedavi algoritması.





Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

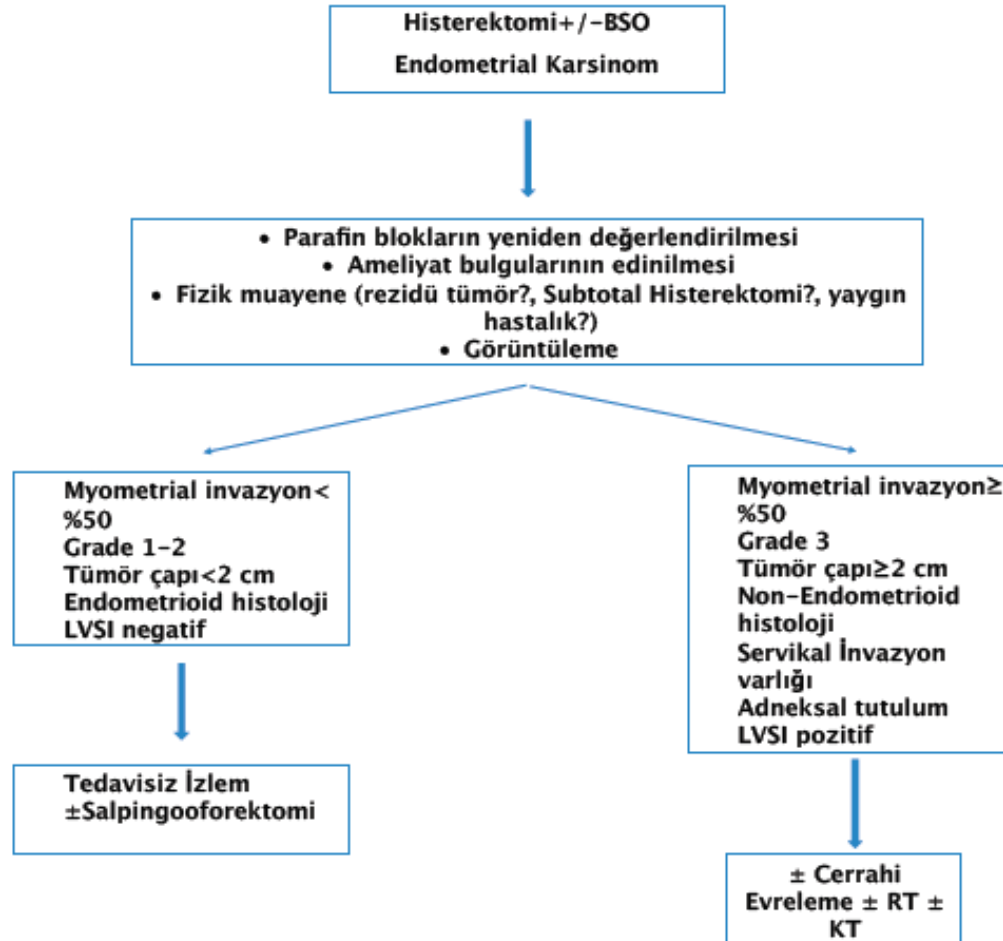
Şekil 6. Rekürren Endometrial Kanserde Yönetim.





Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

ŞEKİL 7. İnsidental endometrial kanser olgularının yönetimi.





Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Endometrium Kanseri”

Şekil 8. Ferterite Koruyucu Tedavi Algoritması

