



T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANA BİLİM DALI

STANDART CERRAHİ UYGULANAN Tip II ENDOMETRİUM
KANSERİ'NDE ADJUVAN TEDAVİ MODALİTELERİNİN GENEL
SAĞKALIM'A KATKISI ve MORBİDİTESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ehad GÖKÇE

ANKARA

2015



T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANA BİLİM DALI

STANDART CERRAHİ UYGULANAN Tip II ENDOMETRİUM
KANSERİ'NDE ADJUVAN TEDAVİ MODALİTELERİNİN GENEL
SAĞKALIM'A KATKISI ve MORBİDİTESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ehad GÖKÇE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Ali AYHAN

ANKARA

2015

22.04.2015 tarih ve KA15/151 sayı

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Bana sonsuz emeği geçen, iyi bir doktor olmayı öğreten, hastaya bakış aımı değiştiren, uzmanlık eğitimini yanında tamamlamanın ayrıcalık olduğunu dūřtündüğüm, sadece hocalığı ile değil, insanlığı, bilgeliği, dürüstlüğü ile bana örnek olan sevgi, saygı ve gurur duyduğum çok kıymetli hocam sayın Prf.Ali Ayhan'a

Bizlerden sevgisini, deneyimini esirgemeyen sayın bölüm başkanımız Prof. Dr. Esra Kuşcu'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emekleri olan; Prof. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu'na, Prof. Dr. Filiz Yanık'a, Doç. Dr. Gğşen nalan'a ve her yardıma ihtiyacımız olduğunda koşulsuz şartsız yanımızda olan Doç. Dr. Polat Dursun'a,

Bölümde alışan tüm mesai arkadaşlarıma,

Beraber alıştığım asistan arkadaşlarıma,

Bütün bu süreçte yanımda duran, destek olan değerli eşime, anne, babama ve abime sonsuz teşekkürler.

Dr. Ehad GÖKÇE

ÖZET

Giriş:

Endometrial Kanserler dünyada ve ülkemizde en sık görülen jinekolojik kanserlerdir. Tip II endometriyal kanserler endometriyal kanserlerin %20'sini ve mortalitenin %50'sini oluştururlar. Tip II endometriyal kanserler ileri yaşta, atrofik zeminde gelişirler, ileri evrede tanı alırlar ve agresif biyolojik davranışları vardır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmada Mayıs 2007 – Kasım 2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bölümünde tedavi edilen 107 tip II endometriyal kanserli olgu araştırma kapsamına alındı. Çalışma kapsamına alınan hastaların tamamına evreleme (ileri evre hastalara debulking) yapıldı. Ortalama yaş 64,1'di. Olguların %93,5'i post menapozaldı, %75,7'sinde seröz histoloji bulundu. Olguların %60,7'si tanıda evre III ve IV'dü. Ameliyat sonrası olguların %93,5'ine ek tedavi verildi. Ortalama takip süresi 66,3 aydı. Çalışmada genel sağkalımın ve hastalıksız sağkalımın; yaş, evreler, sitoredüksiyon, adjuvan tedavilere göre farklılıkları değerlendirildi.

Sonuç:

Olguların sağkalım süresi 66,3ay, hastalıksız sağkalım süresi 55,1 aydı. GS %64,1, HS %51,5 bulundu. Takip süresinde 43 olguda rekürens gelişti. 28 olguda hastalığa bağlı exitus oldu. Sağkalım ve hastalıksız sağkalım sırasıyla Yaş≤60 olgularda 77,1 ay, 69,3 ay ; yaş>60 olgularda 59,2 ay, 46,4 aydı. Evrelere göre analiz edildiğinde yaş≤60 tüm evrelerde daha iyi prognoz izlendi. Evre IV olgularda maksimal ve optimal debulking karşılaştırıldığında sırasıyla GS %46,9, %26,7; HS %26, %12,8 bulundu. Evre III olgularda Kemoterapi ve kemoterapi& radyoterapi alan olgular karşılatırıldığında GS %59,9, %25; HS %44,4, %25 bulundu. Çalışmamızın sonuçlarına göre tip II endometriyal kanserli hastalarda birincil tedavi cerrahi olmalıdır.(ileri evrede maksimal debulking) adjuvan tedavide kemoterapi(platin bazlı) ilk seçenek olmalıdır. Adjuvan rayoterapinin sağkalım avantajı izlenememiştir.

ABSTRACT

Introduction:

Endometrial carcinoma is the most common gynecologic malignancy in world and our country. Type II endometrial carcinoma contributes 20% of Endometrial carcinomas and 50% of mortality. Type II arises in elderly, in atrophic endometrium. Type II often diagnosed in advanced stage and behave more aggressively.

Material and Methods:

107 type II endometrial carcinoma cases treated between May 2007- November 2014 in Baskent University School of Medicine, Department of Obstetrics & Gynecology, Division of Gynecologic Oncology evaluated in this study. Staging surgery (also debulking for advanced stage) performed for all cases. Mean age was 64,1. 93,5% of patients were post menopausal. 75,7% was serous papillary histology. 60,7% had stage III & IV disease. 93,5% of cases received adjuvant therapy after surgery. Mean follow-up time was 66,3 months. In this study we analyzed overall survival & progression-free survival differences; according to the age, stage, cytoreduction and adjuvant therapies.

Results:

Mean overall survival was 66,3 months. Progression-free survival was 55,1 months. OS was 64,1% & PFS was 51,5%. 43 patients had recurrence at follow-up period. Disease specific deaths occurred in 28 patients. OS & PFS rates analyzed for age \leq 60 was 77,1 and 69,3 months respectively. OS&PFS analyzed for age $>$ 60 patients was 59,2 and 46,4 months respectively. When we analyzed age for stages, age \leq 60 found as good prognostic factor for all stages. Maximal and optimal debulking surgery compared in stage IV patients. OS was 46,9% for maximal surgery & 26,7% for optimal surgery. PFS was 26% for maximal surgery and 12,8% for optimal surgery. In stage III patients chemotherapy alone and chemotherapy&radiation therapy was compared. OS was 59,9% for chemotherapy and 25% for chemotherapy&radiation therapy. PFS was 44,4% for chemotherapy and 25% chemotherapy&radiation therapy. According to our results surgery(maximal debulking for advanced stage disease) should be the first treatment choice for type II endometrial carcinomas. Chemotherapy (platin based) should be primary adjuvant treatment. Adjuvant radiation therapy has no benefit for survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.İnsidans	2
2.2.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	2
2.3 Patoloji ve Karsinogenez	3
2.4 Non-Endometrioid tip (Tip II) Endometriyal Kanser.....	3
2.5 Yayılma	5
2.6 Prognostik Faktörler	5
2.7 Evreleme	6
2.8 Cerrahi	7
3.GEREÇ ve YÖNTEM	9
3.1 Vaka Seçimi.....	9
3.2 İstatiksel Analiz	11
4. BULGULAR	12
5. TARTIŞMA.....	22
KAYNAKLAR.....	25

KISALTMALAR DİZİNİ

FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
SEER	: surveillance, epidemiology, and end results program
GS	: Genel Sağlıkım
HS	: Hastaliksız Sağlıkım
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
TBLO	: Total Abdominal Histerektomi, Bilateral salpingooferektomi, Bilateral evlik paraaortik lenf nodu diseksiyonu, omentektomi
TBLOAS	: Total Abdominal Histerektomi, Bilateral salpingooferektomi, Bilateral evlik paraaortik lenf nodu diseksiyonu, omentektomi, apendektomi, splenektomi
NPA	: Nötropenik ateş
SVO	: serebro vasküler olay
KLL	: kronik lenfositer lösemi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Tip II endometriyum kanserlerinin klinik ve moleküler özellikleri	3
Tablo 2.	Endometriyal karsinomun WHO 2014 histoloji sınıflaması	3
Tablo 3.	Uluslararası Jinekoloji ve Onkoloji Federasyonu Evreleme	7
Tablo 4.	Olguların Demografik Özellikleri.....	9
Tablo 5.	Histopatolojik Gruplar	10
Tablo 6.	Evrelerin dağılımları	10
Tablo 7.	Maksimal &Optimal Debulking Grupları.....	10
Tablo 8.	Evre & Adjuvan Tedavi Modaliteleri	11
Tablo 9.	Genel ve Hastaliksız Sağkalımın Alt grup analizleri.....	13
Tablo 10.	Adjuvan Tedavi Modalitelerin farklı Evrelerde 5 yıllık Genel Sağkalım oranlarına etkisi	18
Tablo 11.	Adjuvan Tedavi Modalitelerin farklı Evrelerde 5 yıllık Hastaliksız Sağkalım oranlarına etkisi	18
Tablo 12.	İntraoperatif ve Post Operatif Komplikasyonlar.....	20
Tablo 13.	Rekürrens Olgularda tedavi modaliteleri	20
Tablo 14.	Exitus Olan Olgular	21
Tablo 15.	Literatür vs. Çalışma – Genel ve Hastaliksız sağkalım oranları.....	22

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Yaşa ve evrelere göre genel Sağkalım, hastalıksız sağkalım eğrileri.....	14
Şekil 2.	Yaşa ve evrelere göre genel Sağkalım, hastalıksız sağkalım eğrileri.....	14
Şekil 3.	Yaşa ve evrelere göre genel Sağkalım, hastalıksız sağkalım eğrileri.....	15
Şekil 4.	Yaşa ve evrelere göre genel Sağkalım, hastalıksız sağkalım eğrileri.....	15
Şekil 5.	Evrelere göre Genel Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım eğrileri.....	16
Şekil 6.	Evrelere göre Genel Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım eğrileri.....	16
Şekil 7.	Evre IV olgularda sitoredüksiyona göre Genel sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım eğrileri.....	17
Şekil 8.	Evre IV olgularda sitoredüksiyona göre Genel sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım eğrileri.....	17
Şekil 9.	Evre III olgularda adjuvan tedavi modalitelerine göre genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım eğrileri	19
Şekil 10.	Evre III olgularda adjuvan tedavi modalitelerine göre genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım eğrileri	19

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium Kanseri dünyada ve ülkemizde en sık görülen Jinekolojik kanserdir (7). Genellikle post menapoz dönemde görülür.(%75 oranında). Tanı anındaki ortalama yaş 62'dir. Kadınların yaşamları boyunca %2-3 'ünde Endometrial kansere yakalanma riski vardır(4). Endometrial kanserlerde 5 yıllık sağkalım %81,5'dir. Ortalama ölüm yaşı 71'dir. (4) Tedavide ilk seçenek cerrahidir. (Histerektomi, Bilateral Salpingo ooforektomi, Lenf nodu Diseksiyonu, Omental örnekleme, peritoneal sitoloji ve debulking)

Yaşa bağlı olarak en sık görülen semptom post menapoz kanamadır. Tanıda %70-80'i evre I 'dir. Tanıda temel yaklaşım öykü, pelvik muayene, smear, TV Ultrason,ve endometrial örneklemedir (Aspirasyon, full küretaj, histereskopi). Endometrium kanseri %95 oranında sporadik, %5 oranında genetik kökenli gelişirler. Genetik hastalıklar DNA mismatch-repair gen bozukluklarında en sık görülür. Uterin-over-pankreas-meme ca, lynch sendromu bunlara örnektir. MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2 DNA tamir (mismatch repair) genlerinde germline mutasyonları olan Herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) sendromlu hastalarda yaşam boyu endometrial kanser geliştirme riski %40-%60 oranındadır. (3)

Endometrial kanserler 2 ana grupta değerlendirilmektedirler. Tip I (Endometrioid Histoloji) , endometrial kanserlerin %80'ini, tip II (uterin papiller seröz, Berrak hücreli, skuamöz, andiferansiye, dediferansiye, küçük hücreli) endometrial kanserlerin %20'sini oluşturur.

Tip II (non- endometrioid) Endometrial kanserleri genellikle 70 yaş üzerinde atrofik endometrium zemininde gelişirler.Alt grupları; uterin papiller seröz , Müsinöz , Berrak hücreli, skuamöz, andiferansiye, mikst, küçük hücreli kanserlerdir. Endometrial kanserlerde mortalitenin %50'sinden fazlasını oluştururlar. Tanı anında hastaların %60-70 'de ekstra uterin hastalık saptanır. (5) p53 tümör süpresör geninde, E- Kaderin geninde, siklin-bağımlı kinaz inhibitör 2A (CDKN2A) geninde, HER/neu2 geninde, p 16 geninde ,IMP3 geninde mutasyon sıklıkla izlenir. (6) tedavide birincil seçenek cerrahidir. (Histerektomi, Bilateral Salpingo ooforektomi, Lenf nodu Diseksiyonu, Omental örnekleme, peritoneal örnekleme, adjuvan tedavi)

Çalışmanın amacı merkezimizde standart cerrahisi uygulanan tip 2 Endometrial Kanserli hastaların genel sağkalım, hastalısız sağkalım açısından değerlendirmek, genel morbiditeyi hesaplamak; yaşa bağımlı, adjuvan tedavilere, evrelere göre farklarını vurgulamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İnsidans

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanserdir. (GLOBOCAN 2012) Yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riski % 2-3 ve ortanca görülme yaşı 62'dir. (4)

Endometrium kanseri insidansı 4,8(100,000) ölüm hızı 2,1(100,000) dir. (GLOBOCAN 2012) Ülkemizde endometrium kanseri 5. sırada yer almaktadır. Ülkemizde endometrium kanser insidansı 6,1/100,000, mortalite ise 2,9/100,000 olarak bulunmuştur (7)

SEER (surveillance, epidemiology, and end results program) 2015 verilerine göre endometrium kanseri insidansı 100,000 de 24,6; ölüm hızı 100.000 de 4,3'dür (4).

2.2.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Günümüzde endometriyal kanser endometrioid(tip I) ve non endometrioid tip (tip II) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tip I, endojen ya da eksojen karşılanmamış östrojene maruz kalan, perimenopazal kadınlarda görülmekte iken, Tip II endometrium kanserler, ileri yaş hastalarda atrofik endometriyum zemininde estrojenden bağımsız olarak gelişirler.

Endometriyal kanserler %5 genetik %95 sporadik olarak gelişirler. Genetik çalışmalara bakıldığında tip 2 (non- endometrioid) endometriyal kanserlerde p53 tümör süpresör geninde, E- Kaderin geninde, siklin-bağımlı kinaz inhibitör 2A (CDKN2A) geninde, HER/neu2 geninde, p 16 geninde, IMP3 geninde mutasyon sıklıkla izlenir. (6) Tip 2 endometriyal kanserler moleküler özelliklerine göre Bochman ve arkadaşları tarafından sınıflandırılmıştır (tablo 1).

Endometriyal kanserlerde riski azaltan faktörler ise kombine oral kontraseptif, sigara kullanımı, yağdan fakir diyet, egzersiz, artmış parite, diyetle yüksek protein, lifli yiyecekler ve sebze alımı, vitamin C, folat ve karoten alımı olarak sıralanır (9).

2.3 Patoloji ve Karsinogenez

Endometriyal kanserler hücresel tiplerine göre 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından sınıflandırılmıştır.(42) (tablo 2).

Tablo 1. Tip II endometriyum kanserlerinin klinik ve moleküler özellikleri

	Tip 2 Endometriyal Kanser
Yaş	65-75
Klinik	Atrofi Meme Kanseri hikayesi
Öncü lezyon	Endometrial intraepitelyal karsinom
Non-neoplastik endometrium	Atrofik endometrium
Prognoz	Yüksek grade, evre Kötü prognoz
Morfoloji	Seröz, şeffaf hücreli , mikst , müsinöz, andiferansiye , küçük hücreli , skuamoz
Moleküler genetik	P53 HER2/neu P16INK4A E-kadherin Genetik instabilite

Tablo 2. Endometriyal karsinomun WHO 2014 histoloji sınıflaması

Histolojik Tip	Yüzdesi (%)
Endometrioid Adenokanser	75-80
Seröz adenokarsinom	5-10
Seröz Endometriyal İntra Epitelyal karsinom	
Şeffaf hücreli adenokarsinom	5
Mikst adenokarsinom	<1
Andiferansiye karsinom	<1
Dediferansiye Karsinom	<1
Nöroendokrin tümörler	<1

2.4 Non-Endometrioid tip (Tip II) Endometriyal Kanser

Endometrial kanserlerin %20 sini oluştururlar, daha ileri yaşta izlenir, hızlı ilerler, daha agresiftir, ileri evrede tanı alır, tekrarlama eğilimindedirler. Bu grupta en sık görülen morfoloji seröz papiller endometriyal kanserlerdir. Seröz papiller endometriyal kanserler

endometriyal kanserlerin yaklaşık %10-15'ini oluştururlar ve Tip 2 endometrial karsinomların prototipini oluştururlar . Ancak ölümlerin %39'undan sorumludurlar. Amerikan jinekolojik onkoloji grubunun sınıflmasına göre histolojinin %50'den fazlasının seröz olması durumunda seröz endometriyal kanser grubunda sınıflanır. Seröz endometriyal kanserlerde miyometriyal invazyon derinliği minimal olsa dahi yüksek oranda lenfo-vasküler damar invazyonu ve lenf nodu tutulumu izlenir. Tanı anında %60-70 ekstra uterin hastalık izlenir(13). Seröz karsinomlar endometriumda veya polip içinde sınırlı olsalar dahi endometrioid karsinomdan daha agresif davranırlar,ekstaruterin yayılma eğilimindedirler (15) P53 mutasyonu, E-Katerin kaydı, genomik instabilite, estrojen/progesteron reseptör kaybı, HER2/Neu geninde mutasyonlar görülür.

Şeffaf hücreli karsinom; tip II endometrial kanserinin diğer prototipidir, endometrial karsinomların yaklaşık %5 'ini oluşturmaktadır. Seröz karsinomlar gibi yüksek dereceli tümörlerdir ancak seröz karsinomdan farklı olarak p53 antikoruyla reaksiyon göstermezler (12).

Mikst adenokarsinom; endometrioid karsinom veya varyantlarının seröz ya da şeffaf hücreli tümörle birlikte görülmesidir..Her bir karsinom, tümoral komponentin en az %10 'unu oluşturmaktadır.

Skuamoz hücreli karsinom, endometrial karsinomların %1'nden azını oluşturur, endometrioid tümörün skuamoz farklılaşma gösteren varyantından ve primer serviks skuamoz hücreli karsinomun endometrial yayılımından ayırımı yapılmalıdır. Endometrial karsinomun diğer nadir görülen tipleri transizyonel hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve andiferansiye karsinomdur.

Prekürsör lezyonları endometrial intarepitelyal karsinom ve endometrial glanduler displazidir.

Seröz endometrial karsinogeneziste en sık görülen moleküler değişiklik p53 mutasyonudur. Endometrial intraepitelyal karsinomlarda da p53 mutasyonu %84-91 oranında gösterilmiştir. p53 mutasyonları immünohistokimyasal olarak kuvvetli, diffüz nükleer boyanmaya sebep olurlar. Endometrioid tip endometrial kanserlerde p53 mutasyonunun az diferansiye ve ileri evre tümörlerde görülmesi, endometrioid tip endometrial kanserde p53 geninin progresyonda rol aldığını düşündürür (6).

HER2/neu; protoonkogendir. Seröz endometrial kanserlerde %45 over ekspresyonu,%70 gen amplifikasyonu saptanır. Azdiferansiye endometrioid tümörlerde de HER2/neu overekspresyonu izlenebilir(15).

Seröz ve şeffaf hücreli tümörlerde E-kadherinin %60 tamamen, %87 kısmen ekspresyon kaybettiği görülür. E-kadherin ekspresyon kaybı kötü prognoz göstergesidir.

2.5 Yayılma

Tip II endometriyal kanserlerin biyolojik davranışı epithelyal over kanserlerine benzer, yayılma paterni tip I endometrial kanserlerle aynıdır.4 yolla yayılabilir.Sadece bir yol veya kombinasyonları şeklinde olabilir. Vajinal,hemotojen, lenfatik ve peritoneal olarak yayılabilir.915 hastanın 12 yıl süresince takip edildiği bir çalışmada yayılım yolları vajinal %5 ,lenfatik %9,hematojen %6 ve peritonal %4 şeklinde rapor edilmişti. (17,16) Lokal yayılım ise serviks ve adnekslere olur, tubalardan periton içine düşen hücreler ile peritoneal yayılım izlenebilir. Hematojen yayılım hastalığın ileri döneminde ortaya çıkar, en çok akciğere metastaz olur. Esas yayılma yolu özellikle servikse indiğinde ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına olan yayılmadır.

2.6 Prognostik Faktörler

Hataların operasyon öncesi ve sonrasında prognozu belirlemek için bakılan bir takım prognostik faktörler vardır. Seröz papiller kanserlerde 5 yıllık GSO %61,4, şeffaf hücreli kanserlerde 5 yıllık GSO %72'dir. (40)

Histopatolojik Tip: Şeffaf hücreli tümörler ve seröz tümörler daha agresif davranışa ve kötü prognoza sahiptirler. Boruta ve ark. Endometrioid morfolojide grade 3 olan tümörlerde morfolojide <10'un altında seröz komponent olmasının saf endometrioid grade 3 tümörlere kıyasla daha kötü prognozu olacağını vurgulamıştır.(18)

Grade: Endometrial kanserde tümörün grade'i arttıkça yayılım riski de artar. SEER data'nın yaptığı 1473 seröz endometriyal kanserli hasta ile Endometrioid grade 3 endometriyal kanserli 2316 hasta karşılaştırılmış ve erken evrede(evre 1-2) 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %74 ve %85 (p<0,0001) ; ileri evrede ise sırasıyla %33 ve %54 (p<0,0001) şeklinde gözlemlenmiştir. (18)

Miyometriyal İnvazyon: Miyometriyal invazyon prognozda büyük öneme sahiptir. Ayeni ve ark. yaptığı çalışmada 202 seröz endometriyal kanserli hasta incelenmiş ve myometriyal invazyonu olmayan, iç ½'ye invaze ve dış ½'ye invaze hastalarda pelvik lenf nodu tutulumu sırasıyla %18,6 , %30,4 , %55,6 olarak(p<0,0001) ; paraaortik lenf

nodu tutulumu sırasıyla %15,6 , %27,6 ,%45,8 olarak($p=0,003$) ; peritoneal yayılım sırasıyla %32,7 ,%31,6 ve %50 ($p<0,0001$) olarak izlenmiştir. (21)

Lenf nodu tutulumu: Lenf nodu tutulumu erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Pelvik lenf nodu tutulumu paraaortik lenf nodlarının tutulumu için iyi bir göstergedir. Kliniği evre 1 olan hastaların yaklaşık %11’inde paraaortik metastaz vardır.(20)

Adneksial metastaz: Adneksial yayılım kötü prognozu gösterir ve bu hastalarda rekürrensler sıktır.Evre 1 hastaların % 10’da okült over metastazı vardır.

Serviks tutulumu:Ekstrauterin hastalık,rekürrens riskindeki artışla birlikte dir.Ekstrauterin hastalık tutulumu yok ve servikal tutulum varsa rekürrens hızı %16’dır.

Tümör boyutu:Tümör boyutu,lenf nodu metastazı ve hastaların sağ kalım süresini belirleyen önemli bir faktördür.

Lenfovasküler boşluk tutulumu:Rekürrens ve sağ kalım sürelerini belirleyen bağımsız bir faktördür.Erken evre endometrium karsinomunda LVI %15 olup tümörün myometrial invazyonu ve grade’i arttıkça LVI artar. Winer ve ark. Yaptığı çalışmada 232 seröz endometriyal kanserli hastada Lenfovasküler boşluk tutulumu yoğunluklarına göre yok , ≤ 3 damar , >3 damar şeklinde 3 grubta incelenmiş. Bu hastalarda sırasıyla %9,8 , % 18,1 ve % 55,4 Lenf nodu tutulumu izlenmiştir.($p<0,0001$) (22)

2.7 Evreleme

Uluslararası Jinekoloji ve Onkoloji Federasyonu (FIGO) Mayıs 2009 ‘da yeni evreleme sistemini yayınlamıştır.(tablo 3) Endometriyal kanser’in evlemesi cerrahi olarak yapılır.

Tablo 3. Uluslararası Jinekoloji ve Onkoloji Federasyonu Evreleme (FIGO 2009)

Evre	Özellikler
I	Tümör uterusu sınırlı,uterin serozaya uzanım yok
IA	Tümör yok veya %50'nin altında myometrial invazyon var
IB	%50'nin üzerinde myometrial invazyon var
II	Servikal stromal tutulum (+)
III	Tümörün lokal ve/veya rejyonel yayılımı mevcut
IIIA	Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adnekslerde tutulum mevcut.
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum mevcut
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı mevcut
IIIC1	Pozitif pelvik lenf nodu
IIIC2	Pozitif paraaortik lenf nodu ve (+/-)pozitif pelvik lenf nodu
IV	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulum ve/veya uzak organ tutulumu
IVA	Tümör mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
IVB	İntraabdominal ve/veya extra-abdominal metastaz(inguinal lenf nodu dahil)

2.8 Cerrahi

Endometriyal kanserlerde ilk tedavi sırasıyla cerrahi ve adjuvan tedavidir. Cerrahinin amacı doğru tanı koymak, tümör yaygınlığını ve prognozu değerlendirmek, sonuca göre ek tedavi seçeneklerini ortaya koymaktır. Cerrahinin esasını Total Histerektomi, Bilateral Salpingo Ooforektomi, Peritoneal sitoloji alınması, Lenf nodu diseksiyonu , Omental biyopsi ve debulking oluşturur.

Evreleme cerrahisinin amacı subklinik metastazları ortaya çıkarmak; gerek evreyi, gerekse ek tedaviyi belirlemektir. Evreleme sistemi olarak FIGO 2009 kullanılmaktadır.

İlk tanıda olguların %10-15'inde ekstra uterin hastalık izlenir. Bu vakalar endometriyal kanserden olan ölümlerin %50'sini oluştururlar. Vakaların az olmasından dolayı randomize prospektif çalışmalar yetersizdir ve güncel olarak en iyi tedavi yaklaşımı net değildir. Bu nedenle tedavi genelde cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve moleküler targeted yeni tedavi ajanlarından oluşmaktadır. (28)

Güncel retrospektif çalışmalarda sitoredüktif cerrahinin istatistiksel olarak genel sağkalımı ve hastalısız sağkalımı artırdığı izlenmiştir. Optimal cerrahi yapılan hastalarda suboptimal cerrahi yapılan hastalara kıyasla 2 kat daha uzun sağkalım izlenmiştir. (29)

Rauh-Hain ve ark. yaptığı evre IIIC ve IV seröz endometriyal kanserli 78 vakalık seride optimal cerrahi yapılan grup suboptimal cerrahi yapılan grupla karşılaştırıldığında sırasıyla median 36 ay ve 12 ay sağkalım süreleri gözlenmiştir.(p=0,0001)Cerrahi sonrası platin bazlı kemoterapi önerilmektedir. (30)

Agresif cerrahi sitoredüksiyonun ileri evre ve rekürren endometriyal kanserli hastalarda genel sağkalımı ve hastalısız sağkalımı uzattığı izlenmiştir. Ekzenterasyon öncesinde radyoterapi almış rekürren hastalarda tek küratif tedavi olarak görölmektedir.(kanıt seviyesi “C”) (31)

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Vaka Seçimi

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı jinekolojik onkoloji bölümünde retrospektif olarak KA15/151 onay kodu ile yürütülmüştür. Mayıs 2007 – Kasım 2014 Tarihleri arasında tedavi edilen Tip 2 endometriyal kanserli hastalar araştırma kapsamına alındı.

Total 107 olgu olup, ortalama yaş 64,1 (27-85), gravida 4,21(0-11), parite 3,05 (0-9)'dir. Tanıda olguların %93,5'u post menopozal, %67,3'ü 60 yaş üzeri, %23,4'ü sigara içmektedir.. Olguların 84'ü(%78,5) post menopoz kanama, 16'sı(%15) karın şişliği, 7'si(%6,5) anormal uterin kanama nedeniyle başvurmuştur. Hastaların genel özellikleri tablo 4'de verilmiştir. Hastaların 40(%34,8)'inde hipertansiyon, 19(%16,5) hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitus hastalığı mevcuttur. Olguların demografik özellikleri tablo 4'da verilmiştir.

Hastaların 83(%77,6)'ünde Vertikal insizyon 24(%22,4)'ünde Transvers insizyon yapılmıştır. Hastalarda ortalama eksize edilen Pelvik lenf nodu sayısı 25,4, paraaortik parakaval lenf nodu sayısı 10,1'dir.

Tablo 4. Olguların Demografik Özellikleri

Ortalama yaş	64,1(27-85)
Yaş ≤60	35(%32,7)
Yaş>60	72(%67,3)
Ortalama Gravida	4,21(0-11)
Ortalama Parite	3,03(0-9)
Menapoz Durumu	
Premenapoz	7(%6,5)
Postmenapoz	100(%93,5)
Başvuru Semptomu	
Anormal Uterin Kanama	7(%6,5)
Karın Şişliği	16(%15)
Postmenapozal Kanama	84(%78,5)
Sigara içimi	25(%23,4)
Eşlik eden Sistemik Hastalıklar	
Bilinen Sistemik Hastalığı Olmayan	28(%26,1)
Primer Hipertansiyon	35(%32,7)
Tip 2 Diabetes Mellitus	23(%21,5)
Koroner Arter Hastalığı	6(%5,6)
Tiroid Disfonksiyonu	14(%13,1)
Eşlik eden 2. Malignansi	
Meme Ca	4(%3,7)
Rektum Ca	1(%0,9)
Kronik Lenfositik Lösemi	1(%0,9)
Toplam Olgu Sayısı	107(%100)

Olguların 77(%71,9)'sine standart evreleyici cerrahi yapıldı. Ek olarak ileri evre olan 30 hastaya debulking yapıldı.(tablo 7) Bu olguların 5(%4,6)'inde splenektomi ve apendektomi, 13(%12,1) olguda radikal histerektomi, 2 (%1,9) hastaya ise parsiyel sistektomi (evre IVA olan hastalar) yapıldı.

Olguların %75,7'si seröz histolojydi. (Tablo 5)

Tablo 5. Histopatolojik Gruplar

Histopatoloji	Sayı (Oran)
Seröz	81 (%75,7)
Diğer	26(%24,3)
Şeffaf Hücreli	13(%12,1)
İndiferansiye	11(%10,3)
Küçük Hücreli Tümör	2(%1,9)

Tablo 6. Evrelerin dağılımları (FİGO 2009)

Evre	Sayı(Oran)
IA	19(%17,8)
IB	11(%10,3)
II	12(%11,2)
IIIA	9(%8,4)
IIIC1	8(%7,5)
IIIC2	17(%15,9)
IV	30(%28)

Tablo 6'ya ek olarak bir hasta evre IIIB, üç hasta evre IVA'dır.

Tablo 7. Maksimal &Optimal Debulking Grupları

	Maximal Debulking	Optimal Debulking
Evre IIIC2 (n:17)	16	1
Evre IVA (n:3)	2	1
Evre IVB (n:27)	12	15

Ameliyat sonrası 100(%93,5) olguya ek tedavi verildi(Tablo 7). Evre I-II-IIIA-IIIB-IIIC1 olan hastaların tamamına komplet sitoredüktif cerrahi uygulandı. Ancak toplam 17 hasta(IIIC2 1 hasta, IVA 1 hasta, IVB 15 hasta) 'ya optimal (1 cm altı tümör) cerrahi uygulandı.

96 (%89,7) olguya başlangıçta paklitaksel ve karboplatin rejimini 6 siklus olarak verildi.(paklitaksel m²'ye 175mg, karboplatin AUC:5 olarak). Ek olarak 2 hastaya Sisplatin+ Etoposid (küçük hücreli adenokanser histoloji) protokolü uygulandı. Toplamda 17 olguya radyoterapi verildi. 4 olguya vajen cuff brakiterapi tüm vajen uzunluğu ve duvar kalınlığına 550cGy/ toplam 5 günde 2750cGy yüksek doz(HOR) uygulandı. Yedi olguda uterus dışına çıkmış hastalığa bağlı olarak eksternal pelvikve/veya paraaortik radyoterapi uygulandı. Eksternal radyoterapide 1,8-2 Gy/gün toplan 45-50,4 Gy uygulandı. Altı olguya eksternal radyoterapiye ek vajen cuff brakiterapi uygulandı.

Tablo 8. Evre & Adjuvan Tedavi Modaliteleri

Evre	Sadece İzlem	Kemoterapi	KemoRadyoterapi	Radyoterapi
IA	2(% 10,5)	14(%73,7)	2 (% 10,5)	1(%5,3)
IB	1(%9)	10(%91)	-	-
II	-	3(%25)	9(%75)	-
IIIA	1(%11)	6(%66)	2(%22)	-
IIIB	-	-	1(%100)	-
IIIC1	1(% 12,5)	6(%75)	1(% 12,5)	-
IIIC2	-	14 (%82)	2(%12)	1(%6)
IVA	1(%33)	2(%66)	-	-
IVB	1(%3,7)	25(%92,6)	1(%3,7)	-

3.2 İstatiksel Analiz

Çalışmanın ortalama takip süresi 66,3 aydır. Olguların genel, hastalıksız sağkalımlarının; yaş, evre, sitoredüksiyon, adjuvan tedavilere göre farklılıkları; yaşam Sürdürme (Survival) Analizi ile değerlendirilmiştir. Yaşam süreleri Kaplan Meier testi, değişkenlere göre yaşam sürelerinin farklarını ise Log-Rank testi ile analiz edilmiştir. Tanıtıcı istatistikler gösterilirken (ort±std.sapma) ve Frekans (Yüzde %) olarak belirtilmiştir. Yöntem olarak öncelikle sürekli değerlerin tanımlayıcı istatistikleri incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak gösterilmiştir. Veriler (SPSS, Chicago IL, Version 17) paket programında değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Ortalama yaşam süresi 66,3 (1-92) ay, Hastaliksız sağkalım süresi ise 55,1 (1-92) aydı. Bununla birlikte 5 yıllık sağkalım (GS) ise %64,1; hastaliksız sağkalım (HS) ise %51,5 olarak tespit edildi.

Yaş≤60 olgularda Sağkalım ve hastaliksız sağkalım sırasıyla 77,1 ay, 69,3 ay buna karşın yaş>60 olgularda aynı süreler sırasıyla 59,2 ay, 46,4 ay olarak bulundu. (p=0,003,p=0,008) Yaşa göre analiz edildiğinde tüm evrelerde yaş≤60 hastaların daha iyi prognozlu olduğu izlendi. 60 yaş üzeri hastalarda daha düşük GS ve HS bulundu. (p<0,0001)(tablo 9)

Evre I olgularda GS % 93,3, HS %80,7 izlendi. Evre II olgularda GS %83,3, HS %77,1'di. Evre III olgularda GS %52,3, HS %34,7'di. Evre IV olgularda GS % %36,5, HS %16,6'dı. GS için p=0,00005, HS için p= 0,0009 olarak hesaplandı. (tablo 9)

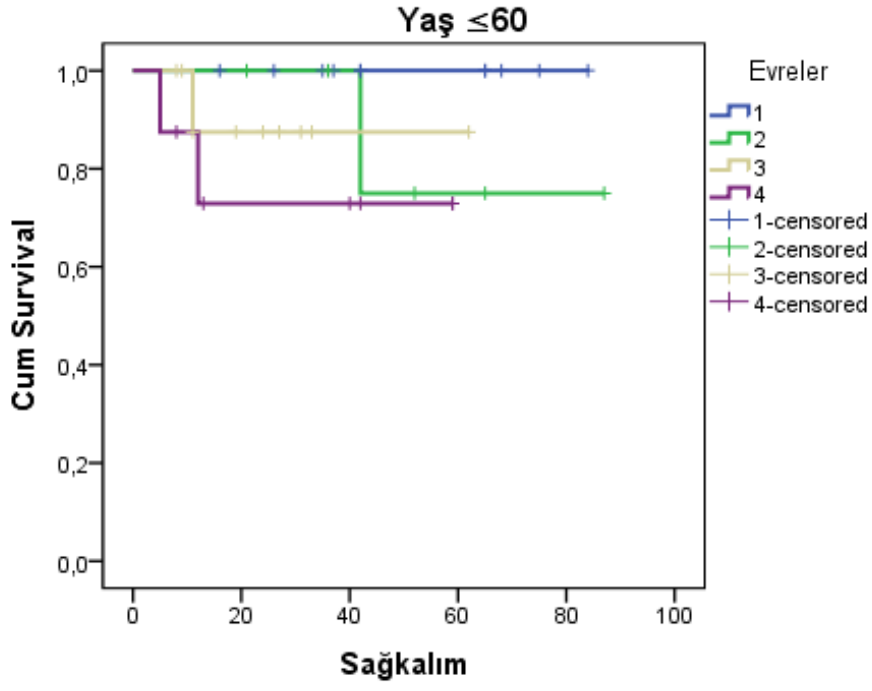
Seröz Histoloji ve non-seröz histolojinin sağkalım oranları karşılaştırıldığında, seröz histoloji 5 yıllık GS %63,9, HS %47,3; non seröz GS %63,8, HS %63,2'di. (p değeri sırasıyla 0,79 ve 0,22) (tablo 9)

Hastaların toplam %14,7'sine optimal cerrahi yapıldı.(Evre IIIc2 ve IV) Evre IV olgularda maksimal(görünür tümör yok) ve optimal(rezidü tümör <1cm) cerrahi yapılan hastalarda GS sırasıyla 39,9 ve 23,5 aydı. (p=0,044). HS ise sırasıyla 28,2ay ve 14,5 aydı (p=0,062) (tablo 9)

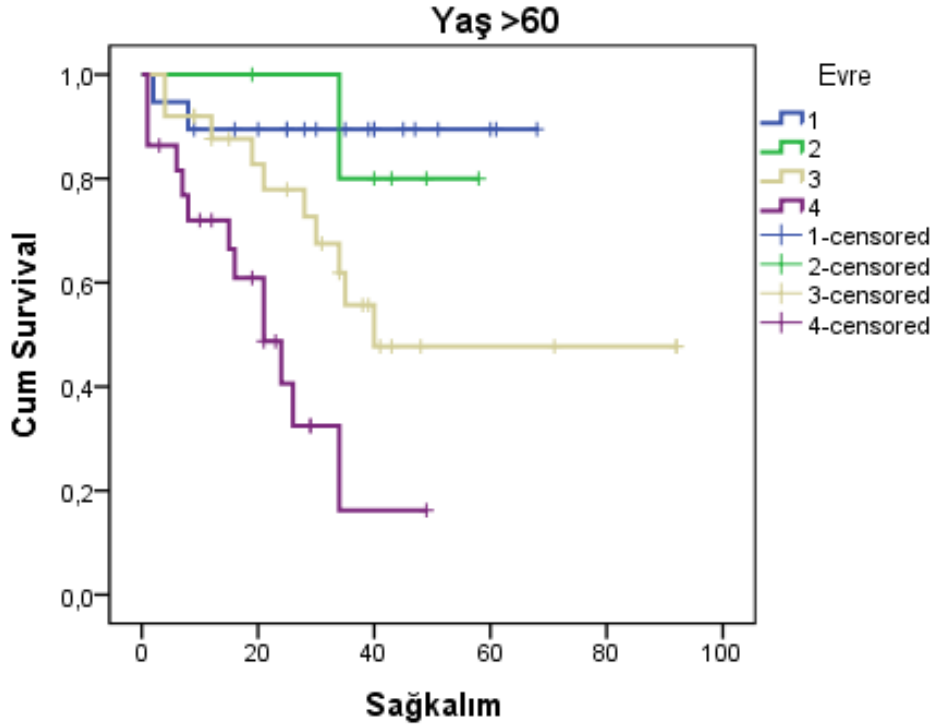
Adjuvan tedavi modaliteleri karşılaştırıldığında sadece kemoterapi alan grupta GS %66,9, HS %50,1. Kemoterapi & radyoterapi alan grupta GS %52,6, HS %48,2 bulundu. Ancak istatistiksel anlamlı sonuç alınmadı.(p değerleri sırasıyla 0,69, 0,74)

Tablo 9. Genel ve Hastaliksız Sağkalımın Alt grup analizleri

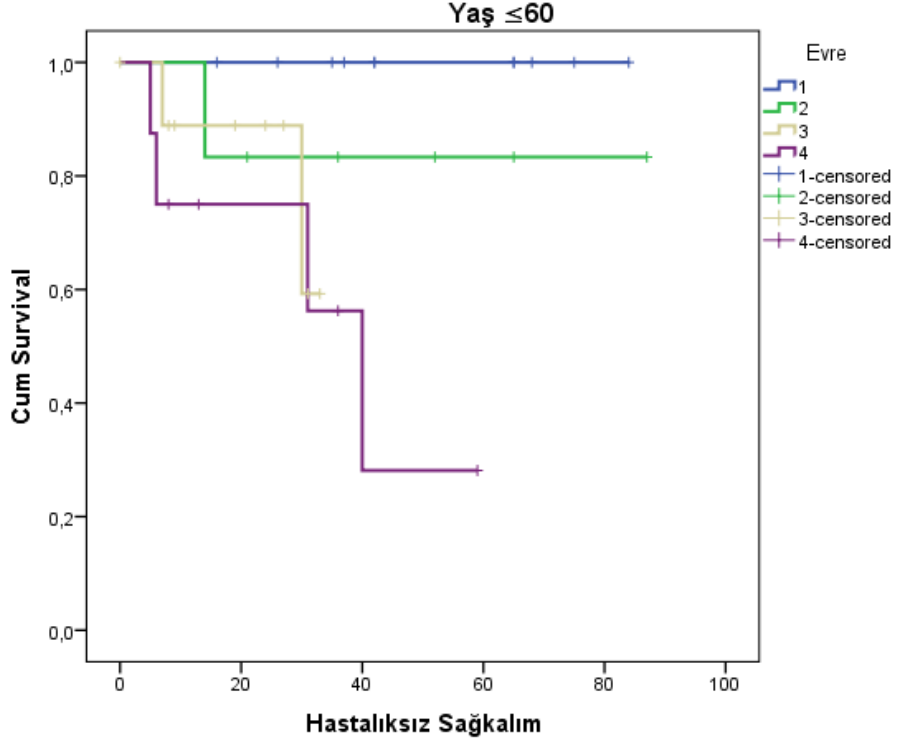
	5 Yıllık Genel Sağkalım %	5 Yıllık Hastaliksız Sağkalım%	p
Evreler			
Evre I	93,3	80,7	<0,0001
Evre II	83,3	77,1	
Evre III	52,3	34,7	
Evre IV	36,5	16,6	
Yaş ≤60			<0,0001
Evre I	100	100	
Evre II	83,3	75	
Evre III	87,5	59,3	
Evre IV	72,9	28,1	
Yaş >60			<0,0001
Evre I	89,5	68,2	
Evre II	83,3	80	
Evre III	47,7	29,6	
Evre IV	16,2	12,3	
Histoloji			
Seröz	63,9	47,3	GSO p=0,79
Non-seröz	63,8	63,2	HSO p=0,22
Evre IV olgularda Sitoredüksiyon			
Maksimal cerrahi (n:14)	46,9	26,7	GSO p=0,044
Optimal cerrahi (n:16)	26	12,8	HSO p=0,062
Adjuvan Tedaviler			
Kemoterapi	66,9	50,1	GSO p=0,69
Kemoterapi & Radyoterapi	52,6	48,2	HSO p=0,74



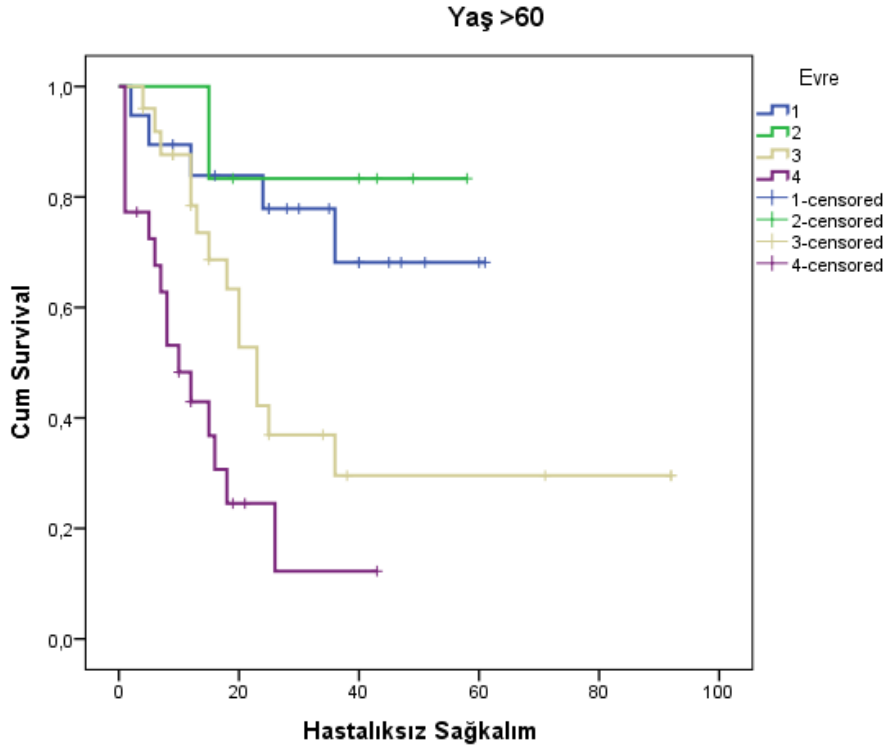
Şekil 1. Yaşa ve evrelere göre genel Sağkalım, hastalısız sağkalım eğrileri



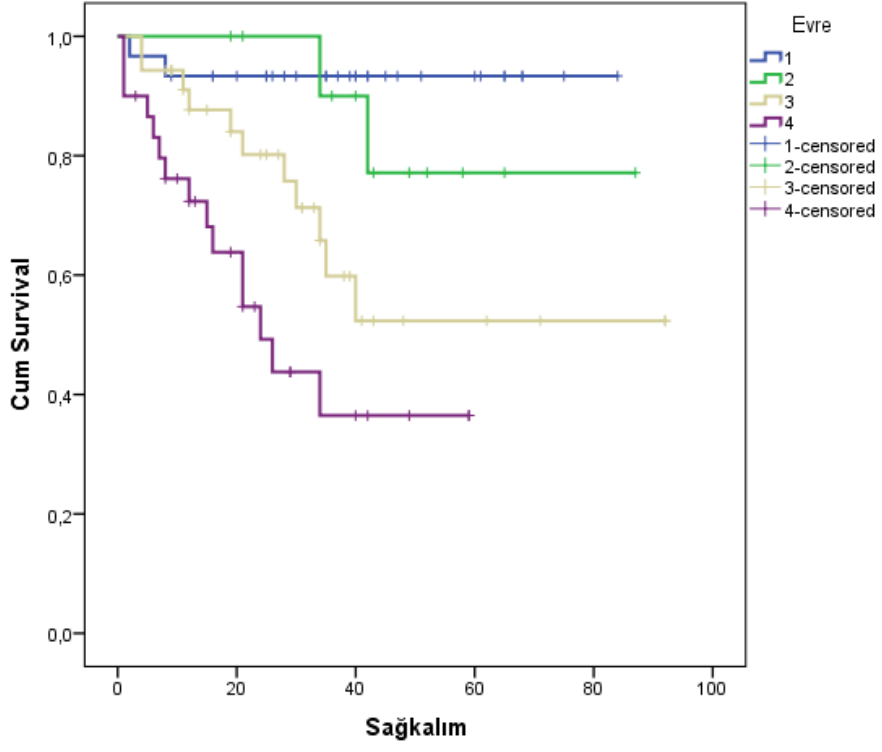
Şekil 2. Yaşa ve evrelere göre genel Sağkalım, hastalısız sağkalım eğrileri



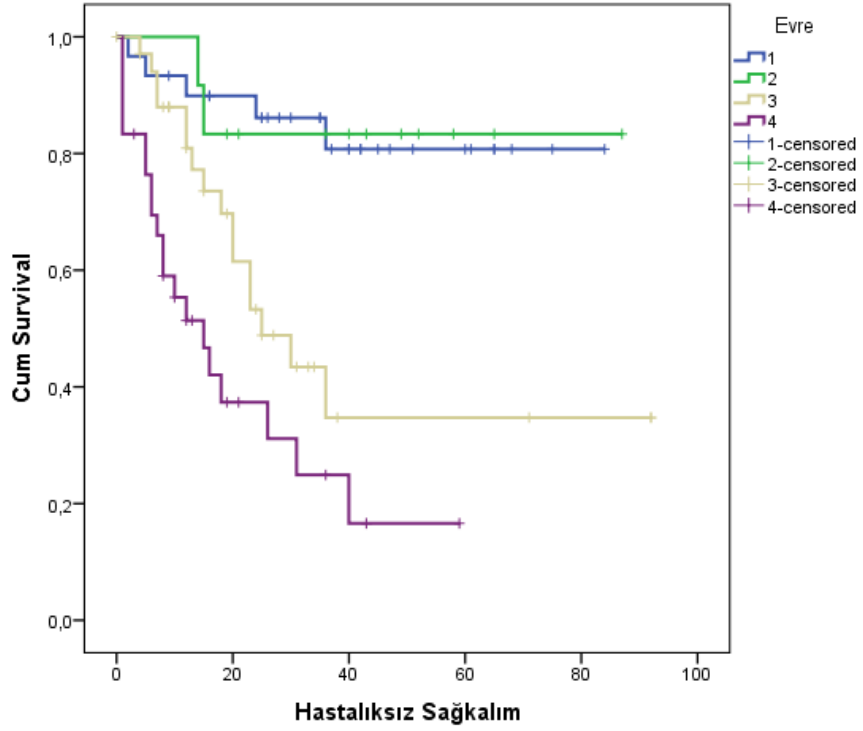
Şekil 3. Yaşa ve evrelere göre genel Sağkalım, hastaliksız sağkalım eğrileri



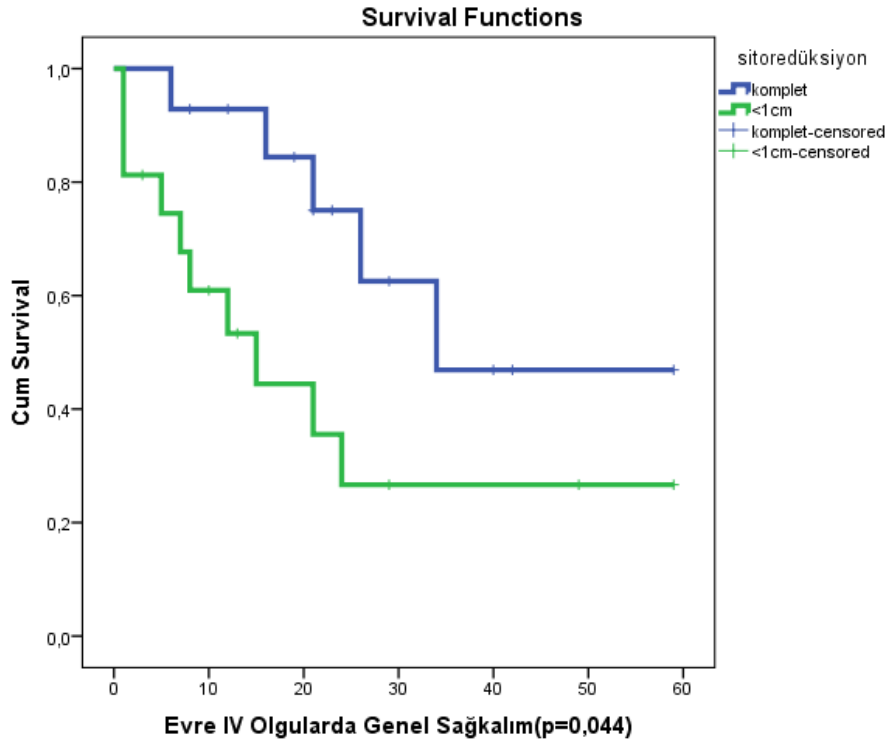
Şekil 4. Yaşa ve evrelere göre genel Sağkalım, hastaliksız sağkalım eğrileri



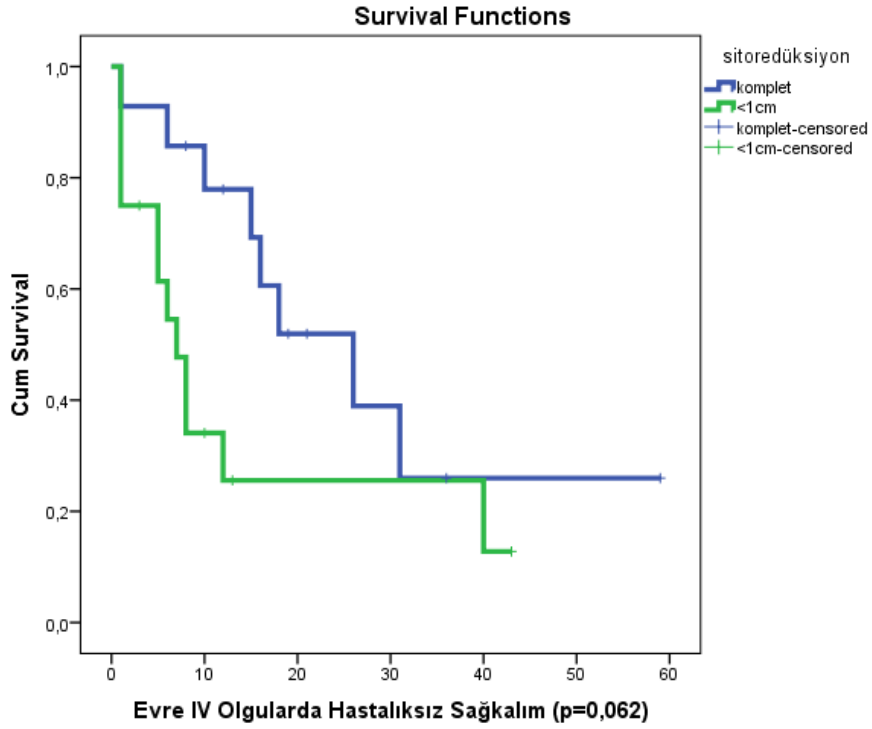
Şekil 5. Evrelere göre Genel Sağkalım ve Hastaliksız Sağkalım eğrileri



Şekil 6. Evrelere göre Genel Sağkalım ve Hastaliksız Sağkalım eğrileri



Şekil 7. Evre IV olgularda sitoredüksiyona göre Genel sağkalım ve Hastalısız Sağkalım eğrileri



Şekil 8. Evre IV olgularda sitoredüksiyona göre Genel sağkalım ve Hastalısız Sağkalım eğrileri

Evrelerin, adjuvan tedavi modalitelerine göre sağkalım ve hastalıksız sağkalım değerlendirildi. Sadece radyoterapi alan iki olgu ve evre III hastalarda adjuvan tedavi almayan iki olgu olduğu için bunlar istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmedi. Evre I 'de sadece kemoterapi alan hastaların 5 yıllık GS %95,8, HS %84,4 olarak izlendi. Kemoterapi&Radyoterapi alan hasta grubunda 5 yıllık GS ve HS sırasıyla %50 ve %50'di. Cerrahi sonrası adjuvan tedavi almayan sadece izlem yapılan hastalarda 5 yıllık GS %100, HS %66,7'di. Ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı. (tablo 10,11)

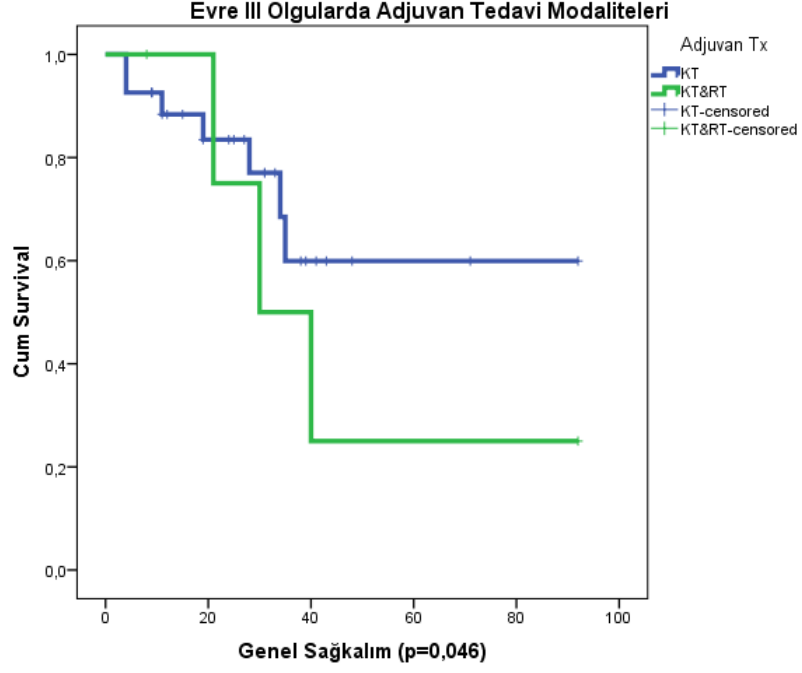
Tablo 10. Adjuvan Tedavi Modalitelerin farklı Evrelerde 5 yıllık Genel Sağkalım oranlarına etkisi

	Kemoterapi	Kemoterapi&Radyoterapi	İzlem	P
Evre I	95,8	50	100	0,057
Evre II	100	72,9	Yok	0,519
Evre III	59,9	25	Yok	<u>0,046</u>
Evre IV	36,8	0	Yok	0,695

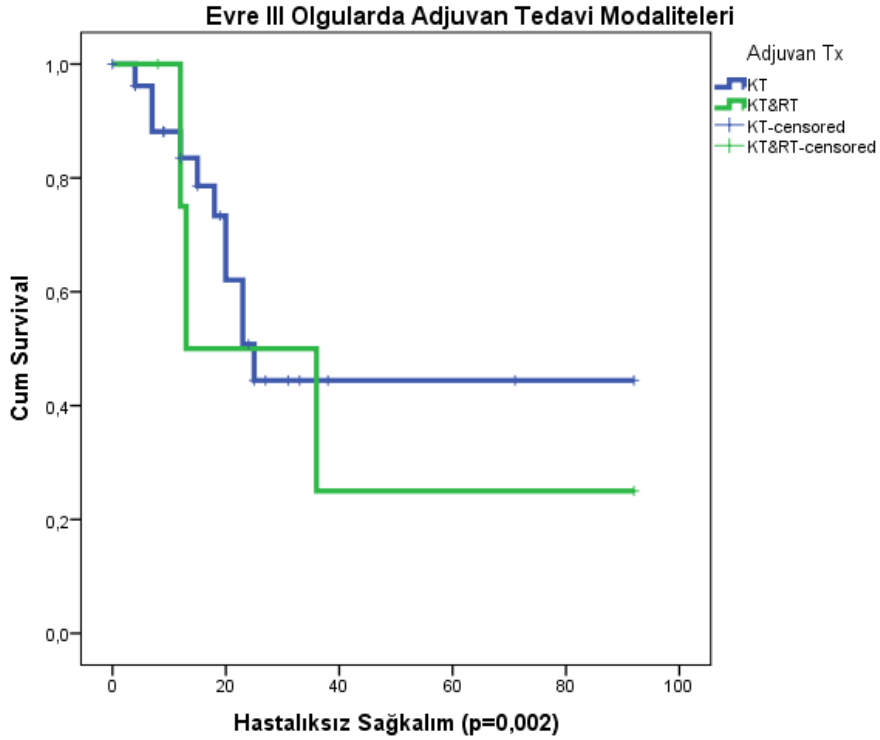
Tablo 11. Adjuvan Tedavi Modalitelerin farklı Evrelerde 5 yıllık Hastalıksız Sağkalım oranlarına etkisi

	Kemoterapi	Kemoterapi&Radyoterapi	İzlem	p
Evre I	84,4	50	66,7	0,283
Evre II	100	77,8	Yok	0,400
Evre III	44,4	25	Yok	<u>0,002</u>
Evre IV	14,9	0	yok	0,543

Evre III olgularda Kemoterapi ve kemoterapi&rayoterapi alan grupların 5 yıllık GS sırasıyla %59,9 ve %25'di.(p=0,046) Kemoterapi ve kemoterapi&radyoterapi alan hastaların 5 yıllık HS sırasıyla %44,4 ve %25 'di. (p=0,002)



Şekil 9. Evre III olgularda adjuvan tedavi modalitelerine göre genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım eğrileri



Şekil 10. Evre III olgularda adjuvan tedavi modalitelerine göre genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım eğrileri

Evre IV grubunda kemoterapi, kemoterapi& radyoterapi alan hastaların 5 yıllık GS sırasıyla %36,8 , %0'dı.(p:0,695). 5 yıllık HS sırasıyla %14,9 , %0'dı.(p:0,439) Sadece 2 olgu kemoterapi&Radyoterapi aldığı için istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı.

İntraoperatif ve post operatif Komplikasyonlar değerlendirildiğinde Evre IV olgularda daha çok post operatif komplikasyon izlenmiştir. (Tablo 12)

Tablo 12. İntraoperatif ve Post Operatif Komplikasyonlar

	İntra Operatif Komplikasyonlar	Post Operatif Komplikasyonlar
Evre I	Eksternal iliak ven onarımı (n:1)	Pulmoner Tromboemboli (n:1) İleus (n:1)
Evre II	Yok	İleus (n:1)
Evre III	İnternal İliak ven onarımı (n:1)	Yara Yeri Enfeksiyonu (n:1)
Evre IV	Üreter Hasarı (n:2)	Barsak Perforasyonu (n:2) İleus (n:2) Pulmoner Tromboemboli (n:1) Yara Yeri Enfeksiyonu (n:1)

Adjuvan tedaviye bağlı genel toksisiteye bakıldığında 1 hasta bleomisin toksisitesinden, 1 hasta da nötropenik ateşe sekonder gelişen sepsis'den exitus oldu. Diğer gruplarda adjuvan tedavi toksisitesi izlenmedi.

Takip süresinde 43 olguda tedavi sonrası nüks gözlemlendi. Rekürens gelişen 43 olgunun 6'sına cerrahi ve sonrasında adjuvan kemoterapi, 32'sine kemoterapi, 5'ine palyatif tedavi uygulandı(tablo 13). 28 olguda takipte hastalığa bağlı exitus oldu (tablo 14). 2 olguda (evreIII) hastalığa bağlı olmayan nedenlerden exitus oldu (Serebrovasküler olay, Lösemi).

Tablo 13. Rekürens Olgularda tedavi modaliteleri

	Palyatif tedavi	Kemoterapi	Cerrahi + Kemoterapi	Exitus
Evre I	-	5	-	2
Evre II	-	1	1	2
Evre III	2	12	1	9
Evre IV	3	14	4	15
Total:43	5	32	6	28

Tablo 14 Exitus Olan Olgular

	İlk Cerrahi	Adjuvan tx	Hastalısız	Sağkalım (ay)	z	Rekürens Tx	Genel	Sağkalım(ay)	Exitus tarih	Exitus Nedeni
Evre I (n:2)	TBLO	KT&RT	24	KT			39		08/2014	HB
	TBLO	Yok	28	KT			30		06/2013	HB
Evre II (n:2)	TBLO	KT&RT	15	KT			34		05/2012	HB
	TBLO	KT&RT	36	KT			42		01/2015	HB
Evre III (n:11)	TBLO	KT	12	KT			19		11/2012	HB
	TBLO	RT	12	Yok			12		10/2013	Lösemi
	TBLO	KT&RT	36	KT&RT			40		05/2011	HB
	TBLO	KT&RT	13	KT			21		10/2009	HB
	TBLO	KT&RT	12	Cerr-KT			30		01/2011	HB
	TBLO	KT	20	KT			28		02/2013	HB
	TBLO	KT	7	KT			34		11/2013	HB
	TBLO	KT	7	palyasyon			11		09/2011	HB
	TBLO	KT	15	KT			35		05/2012	HB
	TBLO	KT	5	KT			5		05/2013	SVO
	RHBLO	KT	3	palyasyon			4		08/2009	Bleomisin Toksikitesi
Evre IV (n:15)	TBLO	KT	3	KT			34		03/2011	HB
	TBLO	KT	6	palyasyon			6		09/2010	HB
	TBLO	KT&RT	8	KT			24		07/2011	HB
	TBLO	KT	7	KT			7		06/2011	NPA-sepsis
	TBLO-S	KT	2	KT			3		05/2013	Perf –Ex
	TBLO	KT	10	Cerr-KT			16		02/2013	HB
	TBLO	KT	18	KT			26		04/2014	HB
	RHBLO	KT	7	Cerr-KT			15		09/2012	HB
	TBLO	KT	16	KT			21		11/2013	HB
	TBLOAS	KT	3	palyasyon			3		11/2007	HB
	TBLOAS	KT	8	KT			8		06/2010	HB
	TBLO	KT	6	KT			12		10/2012	HB
	TBLO	KT	5	palyasyon			7		02/2012	HB
	TBLO	KT	8	KT			8		02/2011	HB
	TBLO	KT	2	KT			21		10/2012	HB
Total N:30										

**TBLO: TAH-BSO-Bpplnd-Omm, RHBLO: Radikal Histerektomi-BSO-Bpplnd-Omm TBLO-S- TAH-BSO-Bpplnd-Omm- parsiyel sistektomi, TBLOAS:TAH-BSO-Bpplnd-Omm-Splenektomi, Cerr-KT-Cerrahi ve sonrasında adjuvan Kemoterapi. Perf-Ex: barsak perforasyonu ve sekonder exitus, HB:Hastalığa bağlı

5. TARTIŞMA

Tip II endometriyal kanserler bütün endometriyal kanserlerin %20'sini oluşturur.(4,18,37,38) Bu çalışmada endometriyal kanserlerin %16,9'u tip II endometriyal kanserlerdi. (107/633)

Tip II Endometriyal kanserlerin tanı anında yaklaşık %40'ı evre I ve%10'u evre II, %50'si de evre III-IV'dür.(5,18,38,39,40) Erken evre hastalarda 5 yıllık GS %80 iken ileri evre hastalarda bu oran %40 'dır. (37,38)

Yaş yönünden incelediğimizde tip II kanserlerin yaklaşık %85'i 60yaş üzeri, %15'i yaş altında izlenir.(13,18,21) Rauh-Hain ve ark. yaptığı çalışmada yaşın mortaliteyi etkileyen bağımsız bir değişken olduğu vurgulanmıştır.(38) Bu çalışmada hastaların %32,7'si 60 yaş altındaydı. Altmış yaş altı ve üstü, genel ve hastaliksız sağkalıma bakıldığında, tüm evrelerde belirgin istatistiksel farklılık tespit edildi. En belirgin fark evre IV'de izlendi. Evre IV olgularda 5 yıllık genel sağkalım 60 yaş altı için %72,9, 60 yaş üstü için %16,2 olarak izlendi (p<0,0001).

Tip II endometriyal kanserli hastalarda evrelere göre 5 yıllık GS sırasıyla evre I %79, evre II %69, evreIII %54 ve evre IV için %40'dır. 5 yıllık HS sırasıyla evre I %76, evre II %68, evre III %46, evre IV %12'dir.(37,38,39,40) Bu çalışmada 5 yıllık GS sırasıyla evre I %93, evre II %83, evre III %52, evre IV %36 'dır. 5 yıllık HS oranları evre I %80, evre II %77, evre III %34, evre IV %16'dır. Sonuçlar literatüre yakın izlenmiştir. (tablo 15)

Erken evre hastalarda güncel yaklaşım cerrahi evrelemedir. 48 olguda tümör myometrium iç ½'sine sınırlı olmasına rağmen evreleme cerrahisi sonrası 23(%47,9) olguda ileri evre hastalık izlendi. Literatüre bakıldığında da benzer sonuçlar mevcuttur. (19,21)

Tablo 15. Literatür vs. Çalışma – Genel ve Hastaliksız sağkalım oranları

	Literatür		Başkent	
	5 y.GS	5y.HS	5y.GS	5y.HS
Evre I	%79	%76	%93	%80
Evre II	%69	%68	%83	%77
Evre III	%54,6	%46	%52	%34
Evre IV	%40	%12	%36	%16

Seröz ve non-seröz histoloji karşılaştırıldığında GS %63,9, %63,8; HS %47,3, %63,2 bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı.

Fader ve ark yaptığı 142 hastalık çalışmada evre I hastalarda kemoterapi verilen hastaların herhangi bir tedavi almayan hastalara kıyasla daha uzun sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları olduğu gösterilmiştir.(41) Erken evre hastalarda kemoterapi, kemoterapi& radyoterapi karşılaştırıldığında; ek olarak radyoterapinin genel sağkalıma katkısı izlenmemiştir, ancak hastaliksız sağkalıma olan katkısı tartışmalıdır.(17,25,27,28,39,40,41) Rauh-hain ve ark yaptığı 2188 tip II endometriyal kanserli hastanın çalışmasında son zamanlarda radyoterapinin hastalığın tüm evrelerinde kullanımının azaldığı bildirilmiştir.(38) Bu çalışmada evre I 30 olgunun 3'ü performans ve/veya kendi isteğine bağlı olarak herhangi bir adjuvan tedavi almadı. 5 yıllık GS adjuvan tedavi alan ve almayan hasta gruplarında sırasıyla %92,6 ve %100 olarak bulundu (p=0,63). 5 yıllık HSO oranları ise %82,8, %66,7'di(p=0,45). İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Evre I ve II hastalarda adjuvan tedavi modaliteleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi.

Evre III hastalarda ise kemoterapi ve kemoterapi&radyoterapi alan hasta grupları karşılaştırıldığında 5 yıllık GS sırasıyla %59,9 ve %25 olarak izlendi (p=0,046). Beş yıllık HS sırasıyla %44,4 ve %25 olarak izlendi (p=0,002). Orta risk grubunda kemoterapinin GS ve HS'ye olan katkısı kemoterapi&radyoterapi'ye oranla üstün bulundu .

Evre IV olgularda tedavi modaliteleri karşılaştırılmak istendi ancak sadece 2 olgu kemoterapi&radyoterapi aldığı için iki modalite arasında istatistiksel analiz yapılamadı.

Çalışmada toplam 2 hasta sadece radyoterapi almıştır. Sadece radyoterapi alan hasta sayısının sınırlı olması nedeni ile bu hastalar istatistiksel karşılaştırmalara dahil edilmemiştir.

Alagkiozidis ve ark yaptığı evre III ve IV tip 2 endometriyal kanserli hastaları da içeren 168 hastalık çalışmada rezidüel tümör bırakmadan yapılan cerrahide yapılmayan gruba kıyasla 2 kat daha uzun sağkalım izlenmiştir. Benzer çalışmalarda da maksimal sitoreduksiyonun genel sağkalımı belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir.(18,30,32,40) Çalışmada evre IV olgularda 5 yıllık GS; maksimal debulking yapılan(n:14) grupta %46,9 ,optimal cerrahi grubunda(n:16) %26 olarak izlendi (p=0,044). 5 yıllık HS değerlendirildiğinde maksimal debulking grubunda %26,7, optimal cerrahi grubunda %12,8 oranında izlendi (p:0,062). Bu çalışmada da rezidüel hastalık bırakmayacak şekilde

yapılan cerrahinin, optimal yapılan cerrahiye kıyasla genel sağkalıma belirgin katkısı olduğu gösterildi.

Adjuvan tedaviye bağlı toksisite sadece Evre III olgularda izlenmiştir (%2) (1 olguda Nötropenik ateşe bağlı sepsis ,exitus; 1 olguda bleomisin toksisitesine bağlı pulmonerfibrozis ve exitus) .

İntra operatif komplikasyon oranları Evre I, II, III, IV olgularda sırasıyla %3,3, %0, %2,8 ve %6,6 olup, post operatif komplikasyon oranları ise sırasıyla %6,6, %8,3, %2,8 ve %20 olarak bulundu. Evre IV olgularda intra ve post operatif komplikasyon oranları daha yüksek izlendi.

Sonuç olarak tip 2 endometriyal kanserde ilk tedavi erken evrede, evreleme; ileri evrede ise maksimal sitoredüktif cerrahi (gözle görülebilir tümör kalmayacak şekilde) olmalıdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre adjuvan tedavide kemoterapi (platin bazlı tedaviler) ilk seçenek olmalıdır. Adjuvan Radyoterapinin sağkalım avantajı görülmemiştir.

Bu çalışmada olgu sayıları sınırlıdır, nihai sonuç elde edebilmek için daha geniş serili prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Hendrickson M, Ross J, Eifel P, et al. Uterine papillary serous carcinoma: a Highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6:93-108
2. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983 Feb;15(1):10-7.
3. Russell R. Broaddus Pathologic Features of Endometrial Carcinoma Associated with HNPCC Cancer Volume 106, Issue 1, pages 87–94, 1 January 2006
4. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute 18 2004-2010
5. Naumann RW¹. Uterine papillary serous carcinoma: state of the state. *Curr Oncol Rep.* 2008 Nov;10(6):505-11.
6. Sagae S Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S83-9.
7. GLOBOCAN 2012:Estimated cancer incidence,mortality and prevalence worldwide in 2012
8. Oliver KE, et al. Racial disparities in histopathologic characteristics of uterine cancer are present in older, not younger blacks in an equal-access environment. *Gynecol Oncol* 2011;123(1):76–81.
9. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: meta-analysis.*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Dec;19(12):3119-30.
10. Sutton GP, Brill L, Michael H, et al. Malignant papillary lesions of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1987;27:294-304
11. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Limbergen EV, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491-505
12. Ayhan A, Dursun P, Gültekin M, Taşkıran Ç: Jinekolojik Onkoloji, Güneş Kitapevi 2013; 167-192//399-435//417-423//839-844
13. Semaan A. Et al .Clinical and Pathologic Characteristics of Serous Carcinoma Confined to the Endometrium: A Multi – İstitutional Study .*Int J Gynecol Vol.*32 no:2 march 2013
14. Hameed et al. Papillary Adenocarcinoma of endometrium with psammoma bodies: histology and fine structure. *Cancer* 1972 ;29: 1326-1335
15. Berek J.S: Berek & Novak Jinekoloji , Nobel Tıp Kitapevi 2011; 1343-1401

16. Loubeyre P, Undurraga M, Bodmer A, Petignat P. Non-invasive modalities for predicting lymph node spread in early stage endometrial cancer? *Surg Oncol*. 2011 Jun;20(2):e102-8.
17. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Long HJ, Lesnick TG, Podratz KC. High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*. 2004 Oct;95(1):120-6.
18. Boruta DM et al, Management of women with uterine papillary serous cancer : a Society of Gynecologic Oncology(SGO) review. *Gynecol Oncol*.2009;115:142-513
19. Creasman Et al. Prognosis of Papillary serous ,clear cell, Grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*. 2004 ,95; 593-596
20. Vargas et al. Tumor size ,depth of invasion and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol Oncol* 133(2014) 216-330
21. Ayeni et al. Distribution and volume of extrauterine disease in uterine serous carcinoma. *Int journal of Gyn Can* vol 25 no:1 01/2015
22. Winer et al . Significance of lymphovascular space invasion in uterine serous carcinoma : What matters more ; extent or presence . *Int J Gynecol Pathol* vol:34 no1 jan 2015
23. Abu-Rustum et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol oncol* 2009 ;115(2) :236-8
24. Creasman et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: A gynecologic oncology group study. *Cancer* 1987 ;60 2035-41
25. Keys 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 mar :92(3):744-51
26. Abu-Rustum NR, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):714–8.
27. ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer(MRC ASTEC trial): a randomised study.*Lancet* 2009 jan 10:373(9658) 125-36
28. Percorelli et al. FIGO annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. *J epidemiol Biostat* 1998 :3 (35): 35/62

29. Shih KK et al. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011 : 122(3) :608-11
30. Rauh-Hain JA et al. Prognostic determinants in patients with stage IIIC and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010 nov. 119(2): 299-304
31. SGOclinical practice endometrial cancer working group, W.M. Burke et al. Endometrial cancer : a review and current management strategies : Part I . *Gynecol Oncol* 134(2014) 385-392
32. I Alagkiozidis et al. *Int J of Surgery* 14(2015) 61-66
33. Mitamura T et al. *J Gynecol Oncol.* 2014 Oct;25(4):301-5.jgo.2014 Jun 18. Lymphadenectomy can be omitted for low-risk endometrial cancer based on preoperative assessments.
34. Mariam M. AlHilli et al. *J Gynecol Oncol.* 2014 Oct; 25(4): 267–269. Preoperative selection of endometrial cancer patients at low risk for lymph node metastases: useful criteria for enrollment in clinical trials
35. Giorgio Bogani et al. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Feb; 40(2): 301–311. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: Current evidence
36. Keys HM et al. *Gynecol Oncol.* 2004 Mar;92(3):744-51. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate riskendometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. GOG99
37. Mendivil A. Et al, Non-Endometrioid Adenocarcinoma of the Uterine Corpus: A Review of Selected Histological Subtypes, *Cancer control* January 2009, Vol. 16, No. 1
38. Rauh-Hain JA et al, Trends in Treatment of Uterine Serous Cancer in the Medicare Population. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Apr 24
39. Dunton CJ, Balsara G, McFarland M, et al. Uterine papillary serous carcinoma: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1991;46(2):97-102.
40. Vogel et al. An analysis of current treatment practise in uterine papillary serous and clear cell carcinoma at two high volume cancer centers. *J gencol oncol* vol26,no:1:25-31 2015.26.1.25
41. Fader et al. Platinum/Taxane-based Chemotherapy With or Without Radiation Therapy Favorably Impacts Survival Outcomes in Stage I Uterine Papillary Serous Carcinoma. *Cancer* 2009; 115:21 19-2127
42. Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, C. Simon Herrington, Robert H. Young: *WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs.* 2014