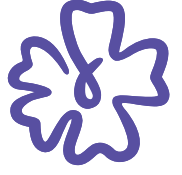


VOLUME: 11/2

MAYIS 2023

ISSN 2147-6160

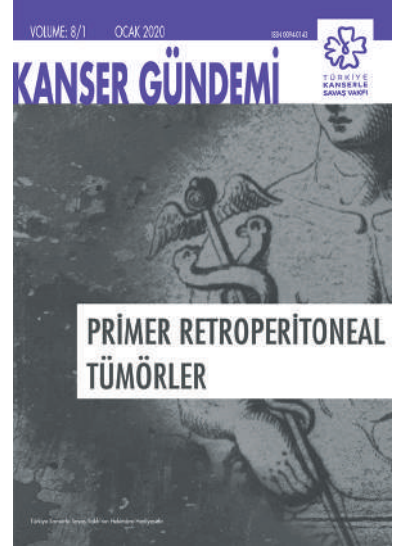
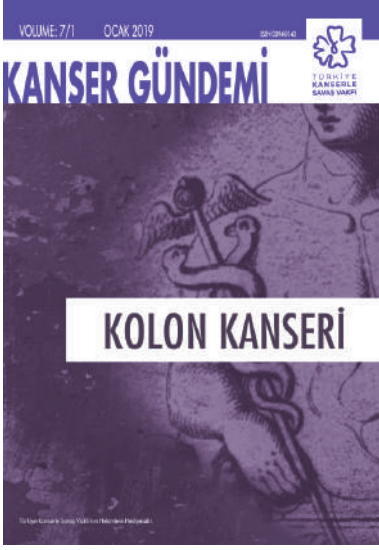


TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

UTERUSUN MALİGN HASTALIKLARI

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.



KANSER GÜNDEMİ
Volume 11/2, Mayıs 2023

UTERUSUN MALİGN HASTALIKLARI

**Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
Anısına**

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Kasım 2023

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

•

Yazışma Adresi

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Fuat Demirci

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Behiye Pınar Göksedef

Yeniüzyıl Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı

Dr. Hazal Atay Güzel

Yeniüzyıl Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı

Dr. Selçuk Ayas

Başkent Üniversitesi, İstanbul Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji

Dr. Orhan Ünal

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı,
Jinekolojik Onkoloji*

Dr. Hüsnü Görgeç

Acıbadem Fulya Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji

Dr. Fuat Demirci

Ataşehir Acıbadem Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji

Dr. Sedenay Oskeroğlu

Acıbadem Ataşehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü

Dr. Evrim Tezcanlı

*Acıbadem Ataşehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü
Acıbadem Altunizade Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü*

Dr. Mehmet Teomete

Ataşehir Acıbadem Hastanesi, Medikal Onkoloji

Dr. Gürkan Kıran

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı

Dr. Nurhan Şahin

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Türkiye Kansere Savaş Vakfı
Bağış Hesapları

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

ÖNSÖZ

Geçtiğimiz 10 yılda, jinekolojik tümörlere yer vermiş olmakla birlikte Uterus Malign tümörlerini içeren bir sayı hazırlamadığımız dikkatimizi çekti. Over ve Collum kanserleri kadar sık rastlanmasa da vakıf başkanımız sayın Metin Ertem ile, bu konuyu işleyen bir sayının yararlı olacağını düşündük. Sayı editörlüğü teklifimizi nezaketle kabul eden ve konunun uzmanlarıyla bu konuyu derinlemesine irdeleyen Sayın Prof. Dr. Fuat Demirci'ye teşekkür ederiz.

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı olarak, rahmetli ağabeyimiz sayın Doç. Dr. Metin Aran'ın başlattığı bu Kanser Gündemi geleneğini, bir dönem zorunlu olarak verdiğimiz bir aradan sonra, 11 yıldır sürdürmeye devam ediyoruz.

Vakfımız ayrıca, onkoloji alanında, eğitim toplantılarıyla, verdiği araştırma ödülleriyle, burslarla, çeşitli akademik kurumlara yaptığı aynı desteklerle, yıllardır önemli bir hizmet görmüş ve görmektedir. Maddi imkanlarımız ölçüsünde, bilim dünyasına bu tür gönüllü katkılarımızı sürdürerek, Cumhuriyet'imizin 100. yılında ve sonrasında da, büyük Atatürk'ümüzün izinde yürümeye devam edeceğiz.

Prof. Dr. Metin ERTEM

*Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı*

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY

Editör

SAYI EDİTÖRÜ ÖNSÖZ

Serviks hariç tutulduğunda Uterusun malign hastalıklarının tamamına yakını (%95) endometrium kanseri olmaktadır. Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen genital organ kanserleridir ve ölüm nedenleri arasında 6. sırada yer almaktadır. Ülkemizde de ilk sıradadır. Dörtte üçü karşılanmamış östrojen etkisiyle postmenopozal dönemde ortaya çıkmaktadır. En önemli bulgusu anormal vajinal kanama dır. Bu nedenle hastaların %90'ı erken dönemde tanı almaktadır.

Tıptaki gelişmelere paralel olarak onkolojik olguların tanı ve tedavisinde de yenilikler olmaktadır. Bu bağlamda, endometrium kanserinin değerlendirilmesinde moleküler yöntemler ve cerrahisinde sentinel lenf nod örnekleme uluslararası dernek kılavuzlarında yerlerini almışlardır. Özellikle minimal invaziv sentinel lenf nod örnekleme ve materyalin moleküler tekniklerle değerlendirilmesi hastayı gereksiz lenfadenektomi ve komplikasyonlardan korumaktadır.

Kanserle mücadelede yıllardır amatör bir ruhla ön saflarda yer alan Türkiye Kanserle Savaş Vakfı yönetim kuruluna Kanser Gündemi dergisinde bana editör olma olanağı sağladığı için teşekkür ederim. Bu sayıda görev almayı kabul eden üstün akademik nitelikler taşıyan, alanında yetkin ve tecrübeli yazar arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. Umarım en güncel bilgilerle hazırladığımız bu özel sayı tıp öğrencilerine, asistanlara, birinci basamak hizmet veren aile hekimlerine ve uzmanlara iyi bir kaynak olur.

Prof. Dr. Fuat DEMİRCİ

*Ataşehir Acıbadem Hastanesi
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Uzmanı*

İÇİNDEKİLER

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİYE GÜNCEL YAKLAŞIM	9
Prof. Dr. Behiye Pınar Göksedef ^(*) , Op. Dr. Hazal Atay Güzel ^(*) (*) <i>Yeniüyzyıl Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı</i>	
ENDOMERİUM KANSERİNİN RİSK FAKTÖRLERİ, TARAMA, TANI VE SINIFLAMASI	22
Prof. Dr. Selçuk Ayas ^(*) (*) <i>Başkent Üniversitesi, İstanbul Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji</i>	
ENDOMETRİUM KANSERİNDE YENİ MOLEKÜLER SINIFLAMA VE KLİNİK UYGULAMA	30
Prof. Dr. Orhan Ünal ^(*) (*) <i>Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji</i>	
ERKEN VE İLERİ EVRE ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ	39
Prof. Dr. Hüsnü Görgeç ^(*) (*) <i>Acıbadem Fulya Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji</i>	
ENDOMETRİUM KANSERİNDE SENTİNEL LENF NOD ÖRNEKLEMESİ	42
Prof. Dr. Fuat Demirci ^(*) (*) <i>Ataşehir Acıbadem Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji</i>	
ENDOMETRİUM KANSERİNDE RADYOTERAPİ	48
Dr. Sedenay Oskeroğlu ⁽¹⁾ , Doç. Dr. Evrim Tezcanlı ^(1,2) (1) <i>Acıbadem Ataşehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü</i> (2) <i>Acıbadem Altunizade Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü</i>	
ENDOMETRİUM KANSERİ VE KEMOTERAPİ	54
Uzm. Dr. Mehmet Teomete ^(*) (*) <i>Ataşehir Acıbadem Hastanesi, Medikal Onkoloji</i>	
UTERUS SARKOMLARI	62
Prof. Dr. Gürkan Kıran ⁽¹⁾ , Doç. Dr. Nurhan Şahin ⁽²⁾ (1) <i>Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı</i> (2) <i>Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı</i>	
YAZIM KURALLARI	69



ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ

Dr. Behiye Pınar Göksedef^(*), Dr. Hazal Atay Güzel^(*)

(*) Yeniüzyıl Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı

Özet:

Endometrial hiperplazi (EH), endometrial glandüler hücrelerin normalin üzerinde proliferasyonu sonucu oluşan bir durumdur. Şekil ve büyüklükleri düzensiz olan glandların proliferasyonu ve gland/stroma oranının artması ile karakterize olan fizyolojik olmayan endometrial kalınlaşma olarak tanımlanır. Endometrial hiperplazi, endometrium kanserinin öncül lezyonu olabileceğinden klinik olarak önem arz etmektedir. Günümüzde EH için iki ana sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır ve bunlar 2014 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) sistemleridir. EH risk faktörlerinin çoğu endometriumun progesteron tarafından karşılanmamış sürekli östrojene maruz kalmasını içerir. Bu etki östrojenin; obezite, ovulasyon disfonksiyonu gibi endojen veya ilaçlar ve topikal tedaviler dahil olmak üzere eksojen kaynağına bağlı olabilir. EH tipik olarak anormal uterin kanama ile kendini gösterir. Daha nadir olarak; servikal kanser taramalarında atipik glandular hücreler, 45 yaş üstü hastaların servikal kanser taramalarında benign endometrial hücreler gibi anormal sitolojik bulgularla; postmenopozal hastalarda endometrial duvar kalınlaşmasıyla veya başka bir nedenle yapılan histerektomilerde insidental olarak saptanmasıyla da kendini gösterebilir. EH, endometrial biyopsi, dilatasyon ve küretaj (D&C) veya histerektomi örneğindeki karakteristik bulgulara dayanan histolojik bir tanıdır. EH tedavisinde; medikal ve cerrahi tedavi olmak üzere iki ana seçenek mevcuttur. Medikal tedavide progesteron, kombine oral kontraseptifler, danazol ve GnRH analogları kullanılabilir. Cerrahi tedavide ise; histerektomi, D&C, histerektomi uygulanır. EH'li hastaları tedavi ederken amaç, birlikte varolan endometrial karsinomu belirlemek ve ilerlemesini önlemektir.

Abstract:

Endometrial hyperplasia (EH) is a condition resulting from the abnormal proliferation of endometrial glandular cells. It is defined as non-physiological endometrial thickening characterized by proliferation of glands that are irregular size and shape and increased gland/stroma ratio. EH is clinically significant because it may progress to endometrial carcinoma. Two main classification systems are used for EH and these are the 2014 World Health Organization (WHO) and endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) systems. Most EH risk factors involve continuous exposure of the endometrium to estrogen unopposed by progesterone. This effect may be endogenous; such as obesity and ovulation dysfunction or exogenous such as medications. EH typically presents with abnormal uterin bleeding. Less commonly; abnormal cytological findings on cervical cancer screening, postmenopausal endometrial thickening can be seen. EH is a histologic diagnosis based on characteristic findings in an endometrial biopsy, dilatation and curettage (D&C) or hysterectomy specimen. There are two main treatment options of EH; medical and surgical treatment. Progesterone, combined oral contraceptives, danazol and GnRH analogs can be used in medical treatment. In surgical treatment; hysterectomy, D&C or hysteroscopy are performed. The goal of management of the patients with EH is to identify coexisting endometrial carcinoma and prevent its progression.

GİRİŞ

Endometrial hiperplazi, endometrial glandüler hücrelerin normalin üzerinde proliferasyonu sonucu oluşan bir durumdur. Şekil ve büyüklükleri düzensiz olan glandların proliferasyonu ve gland/stroma oranının artması ile karakterize olan fizyolojik olmayan endometrial kalınlaşma olarak tanımlanır. Endometrial hiperplazi, endometrium kanserinin öncül lezyonu olabileceğinden klinik olarak önem arz etmektedir.

Endometrial hiperplazi (EH) insidansına ilişkin güvenilir sonuçlar elde etmek güçtür. Zaman içinde tanı kriterlerinin değişikliğe uğraması, çalışmaların çoğunlukla semptomatik hastaları değerlendirmeye alması, tanı koyma tekniklerindeki farklılıklar, hiperplazinin endometrial kanserler ile birlikte görüldüğü durumlar gibi pek çok faktör nedeniyle EH insidansına ilişkin net sonuçlar elde etmek zorlaşmaktadır.

Endometrial hiperplazi perimenopozal ve erken postmenopozal dönemde daha sık görülmektedir. Büyük bir entegre sağlık planından 18 ila 90 yaş arası kadınların dahil edildiği ve 18 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada EH insidansı; 100.000 kadında yıllık 133 olarak bulunmuştur⁽¹⁾. Atipisiz EH insidansı en yüksek 50 ile 54 yaş arası hastalarda iken, atipili EH insidansı en yüksek 60 ile 64 yaş arası hastalarda saptanmıştır. 2002 yılında, başka bir büyük sağlık planından yapılan analizde, EH insidansı 100.000 kadında 144 olarak saptanmıştır⁽²⁾.

SINIFLANDIRMA VE HİSTOLOJİ

EH için terminoloji ve sınıflandırma sistemleri zaman içinde önemli ölçüde değişmiştir (**Tablo 1**). Günümüzde EH için iki ana sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır ve bunlar 2014 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) sistemleridir^(3,4). 1994 yılında DSÖ tarafından yapılan sınıflama yaygın, bilinen ve sık kullanılan bir sınıflama olmasına karşın artık kullanımı terkedilmektedir. Günümüzde 2014 DSÖ sistemi en yaygın olarak kullanılan sınıflandırma sistemidir^(5,6). DSÖ ve EIN sınıflandırma sistemlerini karşılaştıran çok az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalarda 2014 DSÖ sınıflandırma sistemi yerine daha çok 1994 DSÖ sınıflandırma sistemi baz alınmıştır⁽⁷⁾.

2014 DSÖ Sınıflandırma Sistemi

Bu sistem aşağıdaki kategorileri içermektedir:

- 1. Normal endometrium:** Normal adet döngüsü sırasında endometrium folliküler fazda proliferatif, luteal fazda ise sekretuardır. Normal proliferatif

endometriumda glandlar stroma içerisinde belli bir oranda bulunur; gland-stroma oranı $<2/1$ şeklindedir. Normal sekretuar endometriumda gland-stroma oranı $>2/1$ olabilir. Sekretuar fazda glandlar çoğalmalarına rağmen organizedirler, glandları oluşturan hücreler aralıktır ve mitotik olarak aktif değildir.

- 2. Atipisiz hiperplazi:** Bu terim daha önce atipisiz basit veya kompleks hiperplazi olarak adlandırılmaktaydı⁽⁸⁾. Atipi olmayan hiperplazide gland-stroma oranı artar, glandlar çoğalır ve kalabalıklaşır, dilate olabilir ve lümen çıkıntıları olabilir⁽⁹⁾. Ancak atipik nükleer özellikler mevcut değildir.
- 3. Atipik hiperplazi (atipili hiperplazi, EIN):** Bu terim daha önce atipili basit veya kompleks hiperplazi olarak adlandırılıyordu⁽⁸⁾. Atipili EH'de; gland-stroma oranı daha da artar ve lümen çıkıntısı, hücresel mitozlar ve nükleer atipi ile glandlarda bir düzensizlik vardır⁽⁹⁾. Kromatin, eşit olarak dağılmış veya kümelenmiş olabilir ve/veya belirgin nükleoller mevcut olabilir^(10,11). Nadiren belirgin sitolojik atipi olmaksızın aşırı hücresel karmaşıklık görülmesi durumunda da atipili hiperplazi tanısı konabilir.

Bu sınıflandırma sistemi, çok sayıda patolojik terimle (örneğin basit veya kompleks, atipili veya atipisiz) ilişkili karışıklığı azaltmayı ve ayrıca atipisiz hiperplazinin tipik olarak neoplastik olmayan bir değişiklik olduğunu, oysa atipili hiperplazinin neoplastik olduğunu ve sıklıkla endometrial kanserlerle ilişkili olduğunu yansıtmayı amaçlamaktadır⁽¹²⁾.

Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (EIN)

Sınıflandırma Sistemi:

Bu sistem 2000 yılında uluslararası bir jinekolojik patoloj grubu tarafından önerilmiştir⁽⁴⁾. EIN sınıflandırma sistemi, 2014 DSÖ sınıflandırma sistemindeki kategorilere doğrudan karşılık gelmez fakat bazı örtüşmeler mevcuttur. EIN sistemi; maliyet ve sınıflandırma sisteminin ayrılmaz bir parçası olan bilgisayarlı D-skoru bileşeniyle ilgili deneyim eksikliği nedeniyle yaygın olarak kabul görememiştir⁽¹³⁻¹⁵⁾. EIN sistemi iki ayrı endometrial değişiklik grubu tanımlar:

- 1. Benign endometrial hiperplazi:** Tipik olarak anovülasyon veya östrojene uzun süreli maruz kalma ile gözlemlenen değişiklikleri temsil eder. Benign endometrial hiperplazi morfolojisi, dağınık kistleri olan proliferatif endometriumdan (kalıcı proliferatif endometriyum) birçok geni-

lemiş ve buruşmuş beze sahip daha hacimli endometriuma kadar değişiklik gösterir; bu diğer sistemlerde “kistik glandüler hiperplazi”, “hafif hiperplazi” veya “basit hiperplazi” olarak sınıflandırılmıştır.

2. Endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN):

Bu grup endometriumdaki premalign lezyonları temsil eder. Epitelyal glandüler artış, stromal hacmi nonsekretuar endometriumdaki toplam doku hacminin yaklaşık yarısından daha az olduğu bir noktaya kaydırır ve hücreler morfolojik olarak klonal ve çevre endometriyum dokusundan farklı görünürler.

Bilgisayarlı D-skoru bileşeni, stromal volümün toplam doku hacmine (stroma + epitel +bez lümeni) oranı olarak hesaplanan bir ölçümdür. Bu yöntem kullanılarak patolojik örnekler; benign (D skoru >1), belirsiz (D skoru 0-1) ve EIN (D skoru <0) olarak sınıflandırılır. D-skoru bilgisayarlı morfometri ile değerlendirmeye dayalı olarak atanır. Bilgisayarlı morfometriye potansiyel bir alternatif; subjektif EIN sınıflandırmasıdır. 84 hastayı içeren ve hastaların %10’unda kanser gelişen küçük bir çalışmada, subjektif D-skorlamasının bilgisayarlı D-skorlaması ile iyi bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Fakat D skorunun subjektif değerlendirmesini yapabilmek için deneyimli patoloğlara ihtiyaç duyulmaktadır.

DSÖ sınıflandırma sisteminde olduğu gibi, EIN sınıflandırma sistemi de orta düzeyde gözlemciler arasında tekrarlanabilirlik göstermiştir, ancak çalışmalar EIN’nin endometrial karsinoma ilerleme tahmini açısından daha iyi sonuçlar verdiğini bulmuştur^(14, 17, 18) (Tablo 1).

Tablo 1: Endometrial hiperplazi sınıflandırma sistemleri

1994 DSÖ Sınıflama Sistemi	EIN Sınıflama Sistemi	2014 DSÖ Sınıflama Sistemi
Basit atipisiz hiperplazi	Benign endometrial hiperplazi	Atipisiz hiperplazi (nonneoplastik)
Kompleks atipisiz hiperplazi		
Basit atipili hiperplazi	Endometrial intraepitelyal neoplazi	Atipili hiperplazi (neoplastik)
Kompleks atipili hiperplazi		

RİSK FAKTÖRLERİ

EH risk faktörleri, endometrial karsinom risk faktörleri ile benzerdir. Bu risk faktörlerinin çoğu endometriyumun progesteron tarafından karşılanmamış sürekli östrojene maruz kalmasını içerir. Bu etki östrojen; obezite, ovulasyon disfonksiyonu gibi endojen veya ilaçlar ve topikal tedaviler dahil olmak üzere eksojen kaynağına bağlı olabilir. Buna karşılık, hipotalamik hipogonadizmin neden olduğu adet düzensizlikleri olan hastalarda yüksek EH riski yoktur.

Lynch sendromu veya Cowden sendromu olan hastalar, EH ve endometrial karsinom açısından büyük ölçüde artmış risk altındadır.

SEMPTOM VE KLİNİK

EH tipik olarak anormal uterin kanama ile kendini gösterir. Daha nadir olarak; servikal kanser taramalarında atipik glandular hücreler, 45 yaş üstü hastaların servikal kanser taramalarında benign endometrial hücreler gibi anormal sitolojik bulgularla; postmenopozal hastalarda endometrial duvar kalınlaşmasıyla veya başka bir nedenle yapılan histerektomilerde insidental olarak saptanmasıyla da kendini gösterebilir.

EH klinik olarak da endometrial karsinom ile benzerlik göstermektedir. Pelvik muayene genel olarak normaldir, EH büyümüş ve hassas uterusu neden olmaz. Laboratuvar testleri de genel olarak normaldir, bazen anormal uterin kanama semptomu olan hastalarda anemi saptanabilir. Postmenopozal hastalarda ultrason görüntülemesinde artmış endometrial kalınlık, kistik ve heterojen görünümlü endometrium izlenebilir⁽¹⁹⁾. Bununla birlikte EH’nin tespiti için endometrium kanseri tanısında olduğu gibi ultrason kriterleri belirlenmemiştir. Bu nedenle; postmenopozal bir hastada anormal uterin kanama olmadan endometrial kalınlık nonspesifik bir bulgudur ancak EH için daha ileri değerlendirme gerektirir⁽²⁰⁾.

Endometrial hiperplazi; endometrium kanserine ilerleyebilir veya kanserle birlikte görülebilir. EH’nin endometrial kansere ilerleme riski atipili EH’li hastalarda (endometrial intraepitelyal neoplazi EIN), atipisiz EH’ye göre neredeyse dört kat daha yüksektir⁽²¹⁾. Eşzamanlı endometrial karsinom, atipi (EIN) olan EH’li hastaların %40’ına kadar ve atipisiz EH’li hastaların <%1’inde mevcut olabilir^(3, 7, 22). EH’li hastalar arasında eşzamanlı endometrial karsinom görülmesinin en güçlü belirteçleri ileri yaş, obezite, DM ve endometrial patolojide atipi görülmesidir⁽²³⁾. 15 retrospektif çalışmayı ve EH’li yaklaşık 1500 hastayı içeren bir meta-analizde, eşzamanlı endometrial karsinomun (EH teşhisinden sonraki 3 ay içinde tanı koyulan) toplam havuzlanmış oranı %32 olarak bulunmuştur ancak sonuçlarda yüksek bir heterojenite mevcuttur⁽²⁴⁾.

TANI

EH, endometrial biyopsi, dilatasyon ve küretaj (D&C) veya histerektomi örneğindeki karakteristik bulgulara dayanan histolojik bir tanıdır.

İmmünohistokimyasal belirteçler, atipili EH’yi (EIN) atipisiz veya endometrial karsinomlu EH’den ayırmaya yardımcı olabilir ancak bu belirteçler rutinde

kullanılmamaktadır^(6, 25-30). Bu belirteçlerden en önemlileri paired box gene 2 (PAX 2) boyanmasının olmaması⁽²⁷⁻²⁹⁾, matriks metalloproteinaz 9 (MMP 9) ve B cell lenfoma 2 (Bcl-2) için artmış boyanma^(25, 30), östrojen ve progesteron reseptörünün aşırı ekspresyonudur⁽³⁰⁾.

EH ayırıcı tanısı, histolojik numunede invazyonun varlığıyla ayrılan endometrial karsinomu içerir. Ancak bu ayırımı yapmak uterusu cerrahi olarak çıkarıp tam bir patolojik değerlendirme yapmadan oldukça zordur. İnvazyonu düşündüren bulgular; reaktif stroma tabakasını infiltre eden invazif pattern gösteren glandlar, kribriiform glandlar veya birleşik büyüme (glandlar arasında stroma eksikliği) olarak tanımlanabilir. Belirgin nükleer atipi, özellikle atrofik endometrium zemininde, atipili EH’de veya endometrial karsinomda görülebilir.

Ofis endometrial biyopsisi ile atipili EH tanısı alan hastalarda, birlikte varolan bir endometrial karsinomu ekarte etmek için D&C uygulanması önerilmektedir.

Nükleer atipi bulgusu, örneği değerlendiren patoloğa göre farklılık gösterebilmektedir. Başlangıçta atipili EH olarak bildirilen 300’den fazla endometrial örneği içeren bir çalışmada; aynı örnekler uzman jinekolojik patoloğlar tarafından tekrar değerlendirilmiş ve yalnızca vakaların %38’inde aynı tanının desteklediği bulunmuştur (nükleer atipi korelasyon katsayısı 0,28)⁽³¹⁾. Kompleks atipili hiperplazi (atipili EH) tanısı alan 289 hastayı içeren ikinci bir çalışmada; örnekler kör olmayan patoloğlar tarafından tekrar incelendikten sonra (1994 DSÖ kriterleri kullanılarak), hastaların %29’unda daha ciddi patolojik tanı (ör. endometrial karsinom) saptanmıştır⁽³²⁾. Gözlemciler arası değişkenlik, hem numune hacminin artması hem de belirgin nükleollerin varlığı ile iyileşiyor gibi gözükmektedir^(31, 33, 34).

Bazı veriler, D&C’nin muhtemelen elde edilen numunenin hacmi nedeniyle, birlikte varolan endometrial karsinomu tespit etmede endometrial biyopsiden daha üstün olduğunu düşündürmektedir^(35, 36). Bununla birlikte, ne endometrial örnekleme ne de D&C malign neoplazmı dışlamak için yeterli değildir. Atipili EH’li 820’den fazla hastayı içeren bir çalışmada, histerektomide tespit edilen beklenmedik endometrial karsinom oranı endometrial biyopsi ile tek örnekleme yapılan hastalarda D&C yapılan hastalara oranla yüksek bulunmuştur (%45’e karşı %30)⁽³⁶⁾. Onay için tekrar örnekleme prosedürü uygulanan hastalarda (D&C veya endometrial biyopsi), histerektomide beklenmeyen karsinom oranının daha düşük olduğu saptanmıştır (tekrar endometrial biyopsi: 89 hastanın 20’si %22; endometrial biyopsi ve ardından D&C: 171 hastanın 28’i %16).

TEDAVİ YÖNTEMLERİ

EH tedavisinde; medikal ve cerrahi tedavi olmak üzere iki ana seçenek mevcuttur. Medikal tedavide progesteron, kombine oral kontraseptifler, danazol ve GnRH analogları kullanılabilir. Cerrahi tedavide ise; histerektomi, D&C, histereskopi uygulanır.

Progesteron Tedavisi

Progesteronlar; progesteron reseptörlerini aktive ederek EH’yi tersine çevirir, bu da stromal desidualizasyona ve ardından endometriumun incelmeye neden olur. Progesteron ayrıca östradiolü daha az aktif metaboliti olan estrona dönüştürmek için hidroksilaz enzimlerini aktive eder⁽³⁷⁾. Endometriumda östrojenin mitotik aktivitesini dengeler, apoptozisi indükleyerek glandüler hücreleri azaltır ve endometrial hiperplazinin altındaki myometriumda anjiyogenezisi baskılar.

Progesteronlar tedavide oral, intramusküler, vajinal krem ve intrauterin araç olarak kullanılabilir.

Progesteron tedavisinin verilmiş şekli ve dozu açısından; sürekli progesterinler (günlük oral alım veya LNG-RİA) siklik progesterin tedavisine kıyasla etkinlik açısından daha üstündür^(38, 39). Bu nedenle, amenore elde edilebiliyorsa siklik bir rejim yerine sürekli progesterin tedavisi tercih edilmelidir. Siklik progesterinler; sürekli tedaviyi tolere edemeyen veya kullanmak istemeyen hastalarda kullanılabilir.

Bazı hastalarda düzensiz vajinal kanama, şişkinlik, sinirlilik, depresyon, baş ağrıları gibi rahatsız edici progesteron yan etkileri görülebilir. Bu yan etkiler doz değişimi veya farklı bir progesteron formülasyonuna geçiş gerektirebilir. Oral progesteron tedavisi alan hastalarda bu yan etkilerin görülmesi daha olasıdır ve böyle durumlarda çok daha az yan etki profiline sahip olan LNG-RİA tedavisine geçilmesi önerilmektedir.

Levonorgesterel Salmımlı Rahim İçi Araç (LNG-RİA 52 mg):

Geçmişte EH’li hastaların progesteron tedavisinde yaygın olarak oral medroksiprogesteron asetat veya megestrol asetat kullanılmaktaydı. Fakat günümüzde LNG-RİA, atipili ve atipisiz EH’li hastalarda progesteron tedavisi olarak ilk tercihtir⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾. Çalışmalar, oral progesteronlarla karşılaştırıldığında 52 mg LNG-RİA’nın EH tedavisinde daha yüksek gerileme oranları ve daha düşük nüks oranları ile ilişkili olduğunu tutarlı bir şekilde göstermiştir. Daha yüksek etkinliğe ek olarak, bu cihazlar progesterinlere göre kontraendikasyonları olan hastalarda kullanılabilir, uzun etkili kontrasepsiyon sunar ve günlük dozlama gerektirmez^(43, 45, 46). Ay-

rica oral progestinlerden daha iyi tolere edilirler ve oral progesteronlarla 52 mg LNG-RİA'nın karşılaştırıldığı meta analizlerde düzensiz vajinal kanama açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır⁽⁴²⁾. Oral progestinler LNG-RİA'yı tolere edemeyen (ör. Zor yerleştirme, tekrarlayan çıkarmalar) veya LNG-RİA adayı olmayan hastalarda kabul edilebilir bir alternatiftir. Uterin kavitenin şiddetli distorsiyonuna neden olan durumlarda, aktif pelvik enfeksiyon varlığında, gebelik durumunda, meme kanseri olan hastalarda, aktif karaciğer hastalığı olanlarda LNG-RİA kontraendikedir

Levonorgestrel salınlı RİA (LNG-RİA 52mg); başlangıçta 20 mcg/gün ile salınma başlar ve beş yılda günlük doz 10 mcg/gündür. LNG-RİA 52 mg kontrasepsiyon için 6 (liletta) veya 7 (mirena) yıl süre ile kullanılabilirken; EH tedavisinde 5 yıl içerisinde çıkarılıp yeni LNG-RİA takılması önerilmektedir. Daha düşük doz LNG salan RİA'lar da mevcuttur (13.5, 17.5 ve 18.6 mcg/gün) fakat bu formülasyonların EH tedavisinde 52 mg LNG-RİA kadar efektif olup olmadığına dair çalışmalar mevcut değildir. Bu nedenle bu formülasyonların EH tedavisinde kullanımı önerilmez.

Oral Progesteronlar;

Tek başına progestinler olarak verilebilir (ör. Megestrol asetat, MPA) veya atipisi olmayan premenopozal hastalarda kombine östrojen ve progesteron oral kontraseptifler (KOK) kullanılabilir⁽⁴⁷⁾. Hastalar genellikle sürekli progesteron tedavisi ile üç altı ay süre tedavi edilir. Yüksek doz progestinleri karşılaştıran çalışmalarda progestinler arasında tedavi başarısı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır^(48,49).

Bazı veriler yüksek doz oral progestinlerin (ör. Medroksiprogesteron asetat, noretindron asetat) ve DMPA'nın venöz tromboembolizm riskini artırdığını göstermektedir⁽⁵⁰⁾. Diğer progestinler (ör. Oral noretindron, mikronize progesteron) VTE riskini minimal düzeyde artırıyor veya hiç artırmıyor gibi gözükmemektedir; megestrol asetat bu çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle; yüksek doz oral progestinler veya DMPA önerilen hastalar için bir hematolog ile konsültasyon uygun olabilir. 52 mg LNG-RİA progesteronun lokal olarak endometriyal kaviteye uygulanmasını olanak tanır ve sistemik dolaşıma progesteron emilimi minimum seviyededir. Bu nedenle LNG-RİA artmış VTE riski ile ilişkili değildir ve genellikle yüksek doz oral progestinler ve DMPA'ya tercih edilir.

Atipili EH'nin tedavisinde oral progestinler kullanıldığında ilk tercih olarak megestrol asetat kullanılmaktadır^(51,52). Diğer oral progesteron tedavi seçenek-

leri atipisiz endometrial hiperplaziler için benzerdir. Genellikle atipili EH tedavisinde atipisiz EH için önerilen dozlardan daha yüksek oral progesteron dozları kullanılır ancak bu yaklaşımı destekleyecek çok az veri vardır.

Megestrol asetat; günlük 40-160 mg olarak kullanılabilir ancak standart belirtilen bir dozlama yoktur, daha düşük ve yüksek doz kullanımlar da bildirilmiştir^(51,53). Bu ilaç bir kemoteröpatik ajan olarak kabul edilir ve güçlü progestin sınıfındadır⁽⁵⁴⁾. Megestrol asetat bir iştah uyarıcısıdır ve yüksek dozlarda kullanımı kilo alımıyla ilişkili olabilir. Bu nedenle bu ajanın kullanımında hastayla birlikte karar verilmeli ve yan etkilere tolerasyona göre dozlama ayarlanmalıdır.

Medroksiprogesteron asetat (MPA); günde 10-20 mg olarak kullanılabilir. Burada da standart bir dozlama yoktur ve düşük ve yüksek dozlarda kullanımı bildirilmiştir^(40,49,55). MPA, LNG-RİA 52 mg EH tedavisinde kullanılmadan önce birinci basamak tedavilerden biri olmuştur.

Noretindron asetat (NETA, noretisteron asetat olarak da bilinir); günde 5 ile 15 mg olarak kullanılabilir ancak bu ajan ile ilgili yeteri kadar çalışma mevcut değildir. NETA kullanılan az sayıda hasta ile yapılan birkaç çalışmada; NETA'nın EH tedavisinde MPA kadar etkili fakat DMPA'dan daha az etkili olduğu gösterilmiştir^(48,56).

Mikronize progesteron; günlük 200-300 mg olarak kullanılabilir, sadece bir çalışmada EH tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁷⁾. Mikronize progesteron nispeten zayıf bir progestindir ve EH tedavisinde birinci basamak progestin tedavisi olarak kullanımı önerilmez. Atipi olmayan EH'de, hasta daha güçlü sentetik progestinleri tolere edemediyse ve LNG-RİA kullanımını reddediyorsa tedavide tercih edilebilir.

Kombine östrojen ve progesteron içeren kontraseptifler (KOK); EH progestin tedavisi için araştırılmamış olsa da; içerdikleri progesteron dozu teorik olarak atipisiz EH tedavisi için yeterli görülmektedir^(58,59). Ek olarak KOK'lar daha düşük endometriyal kanser gelişimi ile ilişkilidir⁽⁵⁹⁾.

Depo Medroksiprogesteron Asetat (DMPA)

Progesterin enjeksiyonları EH tedavisinde kullanımına ilişkin henüz yeterli veri yoktur^(60,61). Bir çalışmada, intramusküler DMPA enjeksiyonun (her 3 ayda bir 150 mg) atipiz EH tedavisinde NETA'dan daha üstün olduğunu göstermiştir⁽⁶⁰⁾. Atipisiz EH'li 35 ile 50 yaş arası 146 hastayı içeren bu altı aylık randomize çalışmada, normal endometriyuma gerileme oranları; NETA

ile karşılaştırıldığında DMPA kullanan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Her iki ilaçta da mide bulantısı, meme rahatsızlığı ve adet görememe gibi yan etki etkili mevcuttur.

GnRH Analogları

GnRH analogları endometrial hücrelere direkt antiproliferatif etki gösterir. EH tedavisinde LNG-RİA ile kombinasyon halinde kullanılabilirler⁽⁶²⁾.

Metformin

Metforminin hem endometrium üzerinde antiproliferatif etkisi olduğu hem de obezite hastalarında endometrial karsinom gelişiminde rol alabilecek insülin direncini azalttığı gösterilmiştir⁽⁶³⁾. Tek başına ve progesteronlarla kombine kullanımına ilişkin çalışmalar yürütülmektedir. Metforminin rutin tedavi protokolüne girebilmesi için daha büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır⁽⁶⁴⁾.

Danazol

Uterusta hipoöstrojenik ve hipoandrojenik ortam yaratarak endometrium atrofisine neden olur. EH tedavisinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Kilo alımı, kramplar, akne, meme küçülmesi, hirsütizm ve ses kalınlaşması gibi ciddi yan etkileri mevcuttur.

Histerektomi

EH için kesin tedavi total ekstrasfasial histerektomidir. Endometrial neoplazinin serviks lokal yayılım potansiyeli nedeniyle supraservikal histerektomi önerilmez⁽⁶⁵⁾. Histerektomi öncesinde veya sırasında endometrial karsinomu saptamak için tüm önlemler alınmalıdır. EH'nin yorumlanmasındaki farklılıklar nedeniyle eğer tek bir endometrial numuneye dayalı olarak histerektomi planlanıyorsa, prepatların ikinci bir patoloj tarafından tekrar gözden geçirilmesi önerilmektedir⁽³⁴⁾. Ek olarak; atipili EH tanısı ofis endometrial biyopsi numunesine dayanıyorsa; eşlik eden endometrial karsinomu dışlamak adına histerektomiye geçmeden önce D&C yapılması önerilmektedir⁽³⁵⁾.

Histerektomi sırasında endometrial karsinom varlığını değerlendirmek için gross inceleme ve gerektiğinde frozen kesitlerden patolojik inceleme yapılması önerilir. Frozen kesitlerin endometrial karsinomu tespit etmede sensitivitesine ilişkin raporlar çoğunlukla %73 ile %88 arasında değişmektedir⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ ancak bir çalışmada sensitivite %27 olarak bildirilmiştir⁽⁶⁶⁾. Bu nedenle bazı hastalarda endometrial karsinom sadece son patolojik değerlendirmede saptanabileceği unutulmamalıdır. Ameliyat sırasında endometrial karsinom tespit edilen hastalar tam evrelemeden geçirilmeli ve

uygun şekilde tedavi edilmelidir. EH için histerektomi sırasında lenf nodu değerlendirilmesi yapılabilir; yine bu tür hastalarda sentinel lenf nodu haritalaması kullanılan vakalar bildirilmiştir^(67, 68).

Histerektomi sırasında bilateral salpinjektomi yapılması önerilmektedir. EH'li hastalarda ooferektomi yapıp yapılmamasına ilişkin herhangi bir kılavuz yayınlanmamıştır. Salpinjektomi tek başına over, fallopi tüpü ve peritoneal kanser gelişimi riskini azaltmaktadır. Ooferektomi seçimi cerrahi menopozun ani ve uzun vadeli olumsuz etkileri ve olası faydaları değerlendirilerek yapılmalıdır. Endometrial karsinom vakalarında dahi hastaların sadece %5'inde overlerde metastatik hastalık mevcuttur^(69, 70). Ek olarak EH ile birlikte eş zamanlı endometrial karsinomlu hastaların düşük riskli hastalığı olması muhtemeldir ve evri 1 grade 1 endometrial karsinomlu hastalarda overlerin muhafaza edilmesinin sağkalım üzerine herhangi bir etkisi olma olasılığı düşüktür^(71, 72). Bununla birlikte bazı uzmanlar; eşlik eden endometrial karsinom riskinin yüksek olması ve bilateral ooferektominin standart evrelemenin bir parçası olması nedeniyle, tüm atipili EH vakalarında bilateral salpingooferektomi uygulamaktadır^(32, 73).

EH lezyonlarının histeroskopik rezeksiyonu alternatif bir cerrahi tedavi seçeneği olabilir. Yapılan bir çalışmada histeroskopik rezeksiyon ile tedavi edilen 73 hastanın 68'inde tedavinin etkili olduğu bulunmuştur fakat uzun vadeli etkileri henüz bilinmemektedir⁽⁷⁴⁾.

Endometrial ablasyon tedavisi zemininde endometrium kanseri gelişebileceğinden seçilmiş zorunlu olgular dışında önerilen bir tedavi değildir.

YÖNETİM

EH'li hastaları tedavi ederken amaç, birlikte varolan endometrial karsinomu belirlemek ve ilerlemesini önlemektir. Yönetim aşağıdaki klinik faktörlerin ışığında yönlendirilir:

- EH tipi (atipili veya atipisiz)
- Menopoz durumu
- Premenopozal hastalarda fertilitate isteği
- Premenopozal hastalarda kontrasepsiyon ihtiyacı
- Hastalığın tekrarına veya ilerlemesine neden olabilecek risk faktörlerinin varlığı;
 - o 50 yaşın üzeri olmak
 - o BKİ> 25 kg/m²
 - o Nulliparite
 - o Diabetes mellitus
 - o Atipili EH

- o 9 cm'den büyük uterus
- o 2 cm'den büyük endometriyal lezyon
- o Yeterli progesteron tedavisinin olmaması

Bu risk faktörleri EH ve endometrial karsinom gelişimi için benzerlik göstermektedir. Ayrıca bu risk faktörlerinin risk dereceleri farklıdır ve klinisyen belirli bir faktörün klinik olarak anlamlı olup olmadığına ve tedavi kararlarını nasıl etkileyeceğine hasta ile birlikte karar vermelidir

Atipisiz EH Yönetimi

Atipisiz EH'nin endometrial karsinoma ilerleme riski iyi çalışılmamıştır fakat 20 yıla kadar hastaların takip edildiği bazı çalışmalara göre yüzde 10'dan az görünmektedir⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾. Atipisiz EH tanısı alan çoğu hasta için gözlem yerine medikal veya cerrahi tedavi önerilmektedir. Tedavi seçimi menopoz durumuna, doğurganlık isteğine, kontraseptif ihtiyaçlara ve progresyon için hastaya özgü risk faktörlerine bağlıdır.

Premenopozal hastalarda; lezyonlar tedavi almadan spontan gerileyebilir. Yine de altta yatan kronik anovulasyon veya aşırı östrojen gibi nedenleri düzeltmek amacıyla progesteronlar kullanılabilir. Gözlem tedavisi; progresyon riski düşük olan hastalar için alternatif tedavi seçeneğidir. Endometriyal proliferasyona neden olan tetikleyici faktör ortadan kaldırılmış ise (ör. Düzeltilmiş anovulatuvar sikluslar); endometriyal karsinom için diğer risk faktörlerini taşıyor ise premenopozal hastalarda gözlem tedavisi uygulanabilir. Normal adetlerin yeniden başlaması; yumurtlama ve korpus luteum oluşumu, endometriumu genellikle atipi olmayan EH'nin gerilemesine neden olacak kadar endojen progesteron seviyelerine maruz bırakır. Premenopozal hastada hastalığın ilerlemesi veya tekrarlamasına neden olacak risk faktörleri varsa ilk tercih olarak progesteron ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Atipisiz EH'li premenopozal hastalar genellikle 3 ila 6 ay arası düşük doz progestin tedavisine cevap verirler. Siklik MPA, ayda 12-14 gün günlük 10-20 mg olacak şekilde kullanılabilir. Sürekli MPA tedavisi günlük 10 mg olacak şekilde verilebilir. LNG-RİA efektif bir tedavi yöntemi olarak tercih edilebilir. Kontraendikasyonu olmayan hastalarda KOK'lar kullanılabilir.

Postmenopozal hastalarda; genellikle gözlem tercih edilmez. Oral veya intrauterin progesteron tedavisi başlanmalıdır. Siklik veya sürekli düşük doz MPA tedavisi tercih edilebilir. KOK'lar postmenopozal hastalarda daha fazla riskle sonuçlanabilecek gereksiz östrojen maruziyetinden kaçınmak için kullanılmaz (ör. Venöz

tromboemboli). Histerektomi EH için küratiftir ve progesteron tedavisinin reddedildiği veya kontraendike olduğu durumlarda, rahatsız edici kanaması olanlarda, endometriyal karsinom gelişme riski yüksek olan hastalarda veya kesin tedavi isteyenlerde uygulanabilir.

Atipili EH Yönetimi

Atipili EH'nin endometrial karsinoma ilerleme riski atipisiz EH'ye göre daha yüksektir. Bu nedenle hastalara çoğunlukla cerrahi tedavi önerilmektedir. Histerektomi tercih edilen tedavidir. Çoğu postmenopozal hasta ve fertilesini tamamlamış premenopozal hastalarda eş zamanlı endometrial karsinom görülme riski ve atipili EH'nin endometriyal karsinoma ilerleme riski yüksek olduğundan histerektomi ile kesin tedavi önerilmektedir. Fertilite isteği olan premenopozal hastalarda, histerektomiye reddeden hastalarda ve cerrahi komplikasyon riski yüksek olan hastalarda progesteron tedavisi histerektomiye makul bir alternatif olabilmektedir. Günümüzde farmakolojik tedavilerin etkinliğine ilişkin artan veriler ve LNG-RİA'nın piyasaya sürülmesinden sonra progesteron tedavisi atipili EH'de daha fazla hasta için alternatif seçenek olarak kullanılmaktadır. Ancak uzun süreli takip ve tıbbi tedavi gereklidir ve histerektomide olduğu gibi küratif bir tedavi olmayabilir. Bu hastalarda 80 mg oral megesterol asetat da yüksek doz progesteron tedavisi olarak verilebilir.

TAKİP

Gözlem veya progesteron tedavisi alan EH'li hastalar yakın takip edilmelidir. Hastalığın persiste edip etmediğini, ilerlemediğini ve tekrarlamadığını görmek için takip oldukça önemlidir. Progestin tedavisinde EH'nin normal endometriyuma gerileme süresi ortalama üç ila dokuz ay gibi gözükmektedir^(48, 51, 52). Hormon reseptör durumu tedaviye yanıtı veya nüks oranlarını etkilememektedir^(78, 79). Takibin temel dayanağı endometrial örneklemedir ancak bazı postmenopozal hastalar endometrial örnekleme normale döndüğünde transvajinal ultrason ile takip edilebilir. Bazı uzmanlar endometrial örnekleme yapılmadan önce oral progestinlerin kesilmesini ve çekilme kanamasının beklenmesini tavsiye ederken, oral progestin tedavisi devam ederken de örnekleme yapılabilir⁽⁶⁵⁾. LNG-RİA bulunan hastalarda, cihaz yerindeyken örnekleme yapılabilir. EH tekrarlama durumunda genellikle anormal uterin kanama ile karşımıza gelir ve bu hastalarda endometrial örnekleme gereklidir. Bazı hastalarda seri endometrial örnekleme hastalık ilerlemesi olmamasına rağmen kalıcı veya tekrarlayan anormal uterin kanama olabilir. Bu gibi durumlarda hastalar bu rahatsız edici semptom-

ları gidermek için histerektomiye seçebilir fakat bu durumda endikasyon EH değil semptomlardır.

Premenopozal atipisiz EH olan hastalarda; başlan-
gıç tedavisi gözlem veya progestinlerdir. Bu hastalar ilk bir yıl boyunca üç veya altı ayda bir endometrial örnekleme ile takip edilmelidir. Bu takip sürecinde bir noktada endometrial karsinom saptanırsa histerektomi standart tedavidir ancak fertilitte isteği olan hastalarda rahim korunması düşünülebilir.

Örnekleme sonucunda EH normal endometriuma gerilediği takdirde hastanın fertilitte isteği mevcut ise gebe kalması önerilmelidir. Hastanın menstrual patterni normale döndüğünde seri endometrial örnekleme gerek kalmaz çünkü normal menstrual pattern istenilen dengeli endometriuma ulaşıldığının bir göstergesidir. Eğer kanama patterni normale dönmez ise progesteron veya KOK ile tedaviye devam edilmeli ve endometrial örnekleme ile hastalar takip edilmelidir.

Örnekleme atipisiz EH persiste etmekte ise bu hastalara D&C ve histereskopi önerilmelidir. Histereskopi uterin kaviteyi görüntüleme imkânı sunduğundan gözden kaçmış olabilecek bir lezyonun atlanmasını önlemektedir. D&C ve histereskopi sonucu normal endometriyum olarak gelirse progesteron tedavisine devam edilir ve yine bir sene boyunca 3 ila 6 ayda bir pipelle endometrial örnekleme yapılır. Bu örneklerin sonucunda yine normal endometrium saptanırsa ve hastanın gebelik istemi mevcut ise gebelik denemelerine başlanabilir. Küretaj sonucu yine atipisiz EH olarak gelirse progesteron dozları artırılmalı ve 3 ila 6 ayda bir endometrial örnekleme devam edilmelidir. Bu aşamada takip ve tedavi için jinekolojik onkolog görüşü alınmalıdır. Hastalık hala persiste ediyor ise hastaya cerrahi tedavi seçeneği sunulmalıdır. Hastaların fertilitte isteği varsa endometrial kanser gelişme riski ciddi bir şekilde hastaya anlatılmalı ve tedaviye ona göre yön verilmelidir.

Postmenopozal atipisiz EH olan hastalarda; progestin tedavisi verildikten sonra üç ila altı ayda bir endometrial örnekleme ile takip edilmelidir.

Biyopsi sonucunda normal endometrium saptanırsa ve hastanın kanamaları kesildiyse idame tedavi verilip verilmeyeceği hastanın kendi özelindeki risk faktörlerine göre kararlaştırılmalıdır. Yukarıda daha önce bahsedilen risk faktörleri mevcut değilse hasta gözlemlenebilir. Fakat risk faktörleri var ise progesteron tedavisine devam edilmesi önerilmektedir. Örnekleme normal endometrium saptanmasına rağmen postmenopozal kanama devam ediyorsa fokal lezyonları dışlamak adına D&C ve histereskopi uygulanmalıdır. D&C

sonucu tekrar normal endometrium gelse dahi kanama semptomu devam eden hastalarda progesteron tedavisi devam ettirilmeli ve bir yıl boyunca 3 ila 6 ayda bir yapılan seri endometrial örnekleme devam edilmelidir. Bu süreçte atipili veya atipisiz EH ve daha ileri bir lezyonla karşılaşılması durumunda cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

Eğer atipisiz hiperplazi devamlılık gösterirse D&C ve histereskopi uygulanmalıdır. D&C sonucu atipisiz EH gelirse ikinci bir patolojik görüşü ve jinekolojik onkolog görüşü istenmelidir. Bu hastalara cerrahi tedavi seçeneği kesinlikle sunulmalıdır. Herhangi bir nedenden dolayı progesteron tedavisine devam edilme kararı alınır; yüksek doz progesteron tedavisine devam edilmeli ve yine 3 ila 6 ayda bir örnekleme ile hastanın en az bir yıl takip edilmesi önerilmektedir.

Atipili EH olan premenopozal hastalarda; progesteron tedavisi başlandı ise iki yıla kadar üç ila altı ayda bir endometrial biyopsi ile takip edilir. Herhangi bir noktada endometrial karsinom saptanırsa histerektomi standart tedavidir fakat seçilmiş hastalarda fertilitte korunabilir.

Biyopsilerde EH normal endometriuma gerilerse; EH veya eşlik eden endometrial karsinomun yokluğunu doğrulamak için ek olarak bir veya iki biyopsi daha uygulanması önerilir⁽⁸⁰⁾. Bu örneklerle de normal endometrium doğrulanırsa ve hasta gebelik istiyorsa gebelik planlaması başlanabilir. Hastanın gebelik istemi yok ise progesteron tedavisine devam edilir ve yakın takip devam etmelidir.

Örnekleme sonucunda atipisiz EH saptanırsa progesteron tedavisine devam edilmeli ve 3 ila 6 ayda bir seri örnekleme ile hasta takip edilmelidir.

Biyopsilerde atipili EH persiste ederse D&C ve histereskopi uygulanmalıdır. Eğer biyopsi sonucunda normal endometrium saptanırsa gebelik istemi ve menstrual patternin düzenine göre tedaviye devam edilir. Eğer atipili EH sonucu gelirse ikinci bir patolojik görüşü ve jinekolojik onkolog görüşüne başvurulması önerilir.

Postmeopozal atipili EH olan hastalarda standart tedavi histerektomidir. Fakat bir nedenle progesteron tedavisi verildi ise hastalar 2 yıl boyunca 3 ila 6 ayda bir endometrial örnekleme ile takip edilmelidir.

Endometrial örnekleme atipi veya atipisiz hiperplazi saptanırsa D&C ve histereskopi yapılmalı ve histerektomi seçeneği tekrar gözden geçirilmelidir. Eğer hastaya histerektomi uygulanamıyorsa; hastanın mevcut ve gelecekteki endometrial karsinom riskine, anormal uterin kanamanın varlığına veya yokluğuna ve

cerrahi müdahaleyi engelleyen komobiditelerin ciddiyetine göre tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir⁽⁸¹⁾. Bir ila iki yıl içinde EH'nin tamamen gerilemesi sağlanırsa ve hastada kanama yoksa yılda bir kez vajinal ultrason ile takip yapılabilir. İdame progesteron tedavisi genellikle uygundur ve endometrial karsinom için risk faktörü olan hastalarda süresiz olarak devam ettirilebilir⁽⁸²⁾.

İDAME TEDAVİSİ

Başlangıç progesteron tedavisinin ardından özellikle endometrial karsinom için risk faktörleri olan ve persiste eden postmenopozal kanaması olan hastalarda idame tedavisi uygundur ve süresiz olarak devam ettirilebilir.

Hem premenopozal hem postmenopozal hastalarda idame tedavisinde oral progesteronlar yerine LNG-RİA kullanımı önerilmektedir.

Premenopozal Hastalar

Düzeltilemeyen kronik ovulasyon disfonksiyonu olan hastalarda gebelik istenmiyorsa ve LNG-RİA kullanılmıyorsa KOK'lar iyi bir idame tedavi seçeneği olabilir. Kronik anovulasyon devam ettiği ve EH gelişimi için risk faktörleri olduğu sürece idame tedaviye devam edilebilir. KOK kullanamayan veya kullanma-

yı tercih etmeyen hastalarda idame tedavisi için siklik veya sürekli progesteron tedavisi uygulanabilir.

Postmenopozal Hastalar

Hastaların ateş basması semptomu yok ise idame tedavide sadece progesteron kullanılır ve tercihen LNG-RİA kullanılması önerilir.

Ateş basması olan postmenopozal hastalarda da ilk etapta sadece progesteron içeren oral progestin idame tedavide önerilir. Oral progestinler ateş basmalarını azaltabilir ve veriler sınırlı olmasına karşın meme kanseri riski ile ilişkilendirilmemiştir^(83, 84).

Rahatsız edici sıcak basmaları olan postmenopozal östrojen tedavisine aday olan hastalarda; eğer EH'nin progresyon riski yüksek ise LNG-RİA ile kombine düşük doz östrojen tedavisi tercih edilir. Eğer EH'nin progresyon riski düşük ise oral östrojen progesteron içeren preparatlar kullanılabilir.

EH'de ilerleme olduğunda veya persiste ettiğinde idame tedavisinde artış gerekli olabilir. Bu gibi durumlarda hastada LNG-RİA var ise oral progesteron eklenebilir. Eğer hasta oral progesteron kullanıyorsa, LNG-RİA eklenebilir, oral dozlama artırılabilir veya daha potent bir progesteron formuna geçiş yapılabilir.

KAYNAKLAR

- (1) Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:678. e1.
- (2) Lacey JV Jr, Chia VM, Rush BB, et al. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. *Int J Cancer* 2012; 131:1921.
- (3) Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75:135.
- (4) Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76:287.
- (5) Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299:1233.
- (6) Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update* 2017; 23:232.
- (7) Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. *Histopathology* 2019; 74:676.
- (8) Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman, et al. Uterine corpus. In: *Histological Typing of Female Genital Tract Tumours, 2nd ed., Springer-Verlag, New York 1994. p.13.*
- (9) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403.
- (10) Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer* 1982; 49:2547.
- (11) Mazur MT, Kurman RJ. Endometrial hyperplasia and epithelial cytoplasmic change. In: *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings. A Prac-*

- tical Approach, Springer-Verlag, New York 1995. p.160.
- (12) Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497:67.
 - (13) Kane SE, Hecht JL. Endometrial intraepithelial neoplasia terminology in practice: 4-year experience at a single institution. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31:160.
 - (14) Baak JP, Ørbo A, van Diest PJ, et al. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:930.
 - (15) Mutter GL, Baak JP, Crum CP, et al. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol* 2000; 190:462.
 - (16) Hecht JL, Ince TA, Baak JP, et al. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol* 2005; 18:324.
 - (17) Ordi J, Bergeron C, Hardisson D, et al. Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification. *Histopathology* 2014; 64:284.
 - (18) Lacey JV Jr, Mutter GL, Nucci MR, et al. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies. *Cancer* 2008; 113:2073.
 - (19) Levine D, Gupta SC, Kwan C, et al. The Sonographic Appearance of Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *J Ultrasound Med* 2022; 41:1723.
 - (20) ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol* 2018; 131:e124. Reaffirmed 2023.
 - (21) Reed SD, Newton KM, Garcia RL, et al. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2010; 116:365.
 - (22) Semere LG, Ko E, Johnson NR, et al. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. *Obstet Gynecol* 2011; 118:21.
 - (23) Matsuo K, Ramzan AA, Gualtieri MR, et al. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2015; 139:261.
 - (24) Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0232231.
 - (25) Travaglini A, Raffone A, Saccone G, et al. Loss of B-cell lymphoma 2 immunohistochemical expression in endometrial hyperplasia: A specific marker of precancer and novel indication for treatment: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; 97:1415.
 - (26) Hosseini Nasab S, Jooya N, Esmaeili A, et al. Using Pyruvate Kinase as a Predictor for Patient With Endometrial Cancer Having Complex Hyperplasia With Atypia to Prevent Hysterectomy and Preserve Fertility: Retrospective Immunohistochemical Study. *Reprod Sci* 2018; 25:1286.
 - (27) Joiner AK, Quick CM, Jeffus SK. Pax2 expression in simultaneously diagnosed WHO and EIN classification systems. *Int J Gynecol Pathol* 2015; 34:40.
 - (28) Quick CM, Laury AR, Monte NM, Mutter GL. Utility of PAX2 as a marker for diagnosis of endometrial intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2012; 138:678.
 - (29) Allison KH, Upson K, Reed SD, et al. PAX2 loss by immunohistochemistry occurs early and often in endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31:151.
 - (30) Laas E, Ballester M, Cortez A, et al. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical endometrial hyperplasia from grade 1 endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133:205.
 - (31) Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106:804.
 - (32) Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106:812.

- (33) Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, et al. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1012.
- (34) Allison KH, Reed SD, Voigt LF, et al. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? *Am J Surg Pathol* 2008; 32:691.
- (35) Rakha E, Wong SC, Soomro I, et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:1683.
- (36) Suh-Burgmann E, Hung YY, Armstrong MA. Complex atypical endometrial hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage. *Obstet Gynecol* 2009; 114:523.
- (37) Casper RF. Regulation of estrogen/progesterone receptors in the endometrium. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41:16.
- (38) Orbo A, Vereide A, Arnes M, et al. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *BJOG* 2014; 121:477.
- (39) Dolapcioglu K, Boz A, Baloglu A. The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40:122.
- (40) Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:547.e1.
- (41) Bian J, Shao H, Liu H, et al. Efficacy of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on IVF-ET Outcomes in PCOS With Simple Endometrial Hyperplasia. *Reprod Sci* 2015; 22:758.
- (42) Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:469.
- (43) Wildemeersch D, Dhont M. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1297.
- (44) Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, et al. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up. *Hum Reprod* 2013; 28:1231.
- (45) Vereide AB, Arnes M, Straume B, et al. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol Oncol* 2003; 91:526.
- (46) Perino A, Quartararo P, Catinella E, et al. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Acta Eur Fertil* 1987; 18:137.
- (47) Wang Y, Nisenblat V, Tao L, et al. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience. *J Gynecol Oncol* 2019; 30:e49.
- (48) Reed SD, Voigt LF, Newton KM, et al. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol* 2009; 113:655.
- (49) Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol* 2014; 133:229.
- (50) Cockrum RH, Soo J, Ham SA, et al. Association of Progestogens and Venous Thromboembolism Among Women of Reproductive Age. *Obstet Gynecol* 2022; 140:477.
- (51) Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90:434.
- (52) Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:988.
- (53) Cholakian D, Hacker K, Fader AN, et al. Effect of oral versus intrauterine progestins on weight in women undergoing fertility preserving therapy for complex atypical hyperplasia or endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 140:234.

- (54) Gal D, Edman CD, Vellios F, Forney JP. Long-term effect of megestrol acetate in the treatment of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:316.
- (55) Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, 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; 207:266.e1.
- (56) Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:348.
- (57) Marra C, Penati C, Ferrari L, et al. Treatment of simple and complex endometrial non-atypical hyperplasia with natural progesterone: response rate to different doses. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30:899.
- (58) Kurman RJ, Félix JC, Archer DF, et al. Norethindrone acetate and estradiol-induced endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol* 2000; 96:373.
- (59) Epplein M, Reed SD, Voigt LF, et al. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol* 2008; 168:563.
- (60) Nooh AM, Abdeldayem HM, Girbash EF, et al. Depo-Provera Versus Norethisterone Acetate in Management of Endometrial Hyperplasia Without Atypia. *Reprod Sci* 2016; 23:448.
- (61) Lindahl B, Willén R. Endometrial hyperplasia. Clinico-pathological considerations of a prospective randomised study after abrasio only or high-dose gestagen treatment. Results of 2 years follow-up of 292 patients. *Anticancer Res* 1991; 11:403.
- (62) Pashov AI, Tskhay VB, Ionouchene SV. The combined GnRH-agonist and intrauterine levonorgestrel-releasing system treatment of complicated atypical hyperplasia and endometrial cancer: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28:559.
- (63) Tas M, Kutuk MS, Serin IS, et al. Comparison of antiproliferative effects of metformin and progesterone on estrogen-induced endometrial hyperplasia in rats. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29:311.
- (64) Atiomo W. Is there any move to use metformin for endometrial hyperplasia in routine clinical practice? *BJOG* 2020; 127:858.
- (65) Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1160.
- (66) Indermaur MD, Shoup B, Tebes S, Lancaster JM. The accuracy of frozen pathology at time of hysterectomy in patients with complex atypical hyperplasia on preoperative biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:e40.
- (67) Matsuo K, Violette CJ, Tavakoli A, et al. Increasing Utilization of Surgical Nodal Evaluation at Hysterectomy for Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol* 2022; 139:1152.
- (68) Dioun S, Chen L, Melamed A, et al. Uptake and Outcomes of Sentinel Lymph Node Mapping in Women With Atypical Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol* 2021; 137:924.
- (69) Takeshima N, Hirai Y, Yano K, et al. Ovarian metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70:183.
- (70) Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63:825.
- (71) Lee TS, Kim JW, Kim TJ, et al. Ovarian preservation during the surgical treatment of early stage endometrial cancer: a nation-wide study conducted by the Korean Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2009; 115:26.
- (72) Matsuo K, Cahoon SS, Yoshihara K, et al. Association of Low-Dose Aspirin and Survival of Women With Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2016; 128:127.
- (73) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60:2035.
- (74) Cianferoni L, Giannini A, Franchini M. Hysteroscopic resection of endometrial hyperplasia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:151.
- (75) Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. *Endometrial Hyperplasia Study Group. J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23:223.
- (76) Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-

- year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010; 28:788.
- (77) Lacey JV Jr, Ioffe OB, Ronnett BM, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer* 2008; 98:45.
- (78) Lindahl B, Willén R. Steroid receptor concentrations as a prognostic factor in atypical endometrial hyperplasia. *Anticancer Res* 1998; 18:3793.
- (79) Gunderson CC, Dutta S, Fader AN, et al. Pathologic features associated with resolution of complex atypical hyperplasia and grade 1 endometrial adenocarcinoma after progestin therapy. *Gynecol Oncol* 2014; 132:33.
- (80) Ørbo A, Arnes M, Vereide AB, Straume B. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. *BJOG* 2016; 123:1512.
- (81) Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:401.
- (82) Sletten ET, Arnes M, Lysa LM, et al. Prediction of Relapse After Therapy Withdrawal in Women with Endometrial Hyperplasia: A Long-term Follow-up Study. *Anticancer Res* 2017; 37:2529.
- (83) Irani J, Salomon L, Oba R, et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:147.
- (84) Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al. Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause* 2008; 15:655.



ENDOMERİUM KANSERİNİN RİSK FAKTÖRLERİ, TARAMA, TANI VE SINIFLAMASI

Dr. Selçuk Ayas⁽¹⁾

(1) Başkent Üniversitesi, İstanbul Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji

Özet:

Endometrium kanseri (EK) kadınlar arasında sıklık açısından Dünya genelinde 6. sırada yer alan yani sık rastlanan bir kanserdir. EK östrojen ile ilişkili daha iyi prognozu olan tip 1 ve hormonlarla daha az ilişkili daha kötü prognozlu olan tip 2 olarak sınıflandırılır. EK risk faktörleri arasında yapısal faktörler (başta obezite), bazı hastalıklar (diyabet, metabolik sendrom, polikistik over sendromu), çevresel faktörler (yağdan zengin diyet, kadmium maruziyeti) ve bazı genetik hastalıklardır (Lynch sendromu, Cowden sendromu, kalıtsal meme over kanseri sendromu) yer alır.

Abstract:

Endometrial cancer (EC) is a very common neoplasia among women, being the sixth in the world. EC is classified into type I disease, which is estrogen related and generally has a better prognosis; and type II disease, which is more independent of hormonal effects and has a poor prognosis with a more aggressive course. The risk factors of EC are several: constitutional factors (first of all obesity), diseases (such as diabetes mellitus, metabolic syndrome, and polycystic ovary syndrome), environmental factors (fatrich diet and cadmium exposure) and specific genetic diseases (Lynch syndrome, Cowden syndrome, and HBOC syndrome).

Giriş

Endometrium kanseri (EK) gelişmiş ülkelerdeki en sık tanı alan kadın genital sistemi kanseridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlar arasında dördüncü sıklıktaki Dünya genelinde ise altıncı sıklık sırasında yer almaktadır. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 320000 yeni vaka ve 76000 ölüm bildirilmektedir⁽¹⁾. Avrupa'da her 200 kadından biri yaşamı boyunca bu hastalığa yakalanacağı tahmin edilmektedir. Çevresel faktörler, beslenme faktörleri ve artan yaşam süresi faktörlerine bağlı olarak insidansı son on yıl içerisinde % 45 artmıştır. Genellikle 50 yaş üstü kadınlarda görülmesine rağmen % 25 vaka 50 yaş öncesi tanı almaktadır. Hastaların % 75'i hastalık uterusu sınırlı iken teşhis edilmektedir (FIGO evre I)⁽²⁾.

Sınıflaması

Tip 1 ve 2 Endometrial Kanser

EK Müller Kanalı glandüler hücrelerinden kaynağını alır. Tip 1 östrojen ile ilişki ve tip 2 östrojen ile

ilişkisiz olmak üzere iki gruba ayırmıştır⁽³⁾. Tip 2 seröz ve berrak hücreli kanser tiplerini de kapsamaktadır⁽⁴⁾. Genel anlamda östrojen reseptör (ÖR) ve progesteron reseptör (PR) pozitif olması prognozunu iyi olacağı ile ilişkilidir⁽⁵⁾. Erken evre ve düşük gradlı EK'inde her iki reseptör de gösterilebilirken daha ileri evre endometrium kanserlerinde bu reseptörlerden bir ya da ikisi tespit edilemeyebilir. Bunu destekler nitelikte; östrojen ve progesteron reseptörleri gösterilemeyen postmenopozal dönemdeki kadınlarda tip 2 EK daha kötü prognozlu olmaktadır. Daha yakın tarihli bir çalışmada ise tip 2 endometrium kanserinde ÖR ve PR pozitifliği araştırılmıştır⁽⁶⁾. Endometrium kanserli hastalarda östrodiole (E2), folikül stimulan hormon (FSH), testosteron ve luteinize edici hormon (LH) seviyelerine menopozal durumlarından bağımsız olarak bakılmış ve birçok kez gösterilmiş olduğu gibi iki tip arasında önemli bir fark saptanmamıştır. Dikkat çekici bir bulgu olarak tip 1 ya da tip 2 endometrium kanserli hastalarda yaştan bağımsız olarak ve patogeneizde etkili olabilen östrojen sevi-

yelerinin yüksek tespit edilmesi olmuştur⁽⁷⁾. Tip 1 EK histolojik olarak iyi ya da orta derecede diferansiye, genellikle erken evrede tespit edilip daha iyi prognozlu ve daha uzun yaşam süresi özelliklerine sahiptir. Bu grupta grad 1 ve 2 endometrioid ve adenoskuamöz karsinom yer almaktadır. Tip 2 EK berrak hücreli, seröz, musinöz ve az diferansiye daha kötü prognozlu grad 3 (G3) endometrioid histolojik tiplerini içermektedir. Grad kanser hücrelerinin morfolojik olarak normal endometrial hücrelerden ne kadar farklılık gösterdiği ve çoğalma hızlarına bakılarak belirlenmektedir. Grad 1 (G1)'de tümör histolojik olarak endometrial bezlerin formunu korur, skuamöz olmayan solid alanlar tümörün % 5'inden daha az kısmını oluşturur. Grad 2 (G2)'de skuamöz olmayan solid alanlar tümörün % 6 - 50' sini oluşturur ve Grad 3'de (G3) skuamöz olmayan solid alanlar tümörün % 50'sinden fazlasını oluşturur. En çok karşılaşılan histolojik tip EK endometrioid tiptir (G1-G3). Vakaların % 80'ini oluşturur. Seröz papiller tip yaklaşık %5-10'unu, berrak hücreli adenokarsinom da yaklaşık % 1-5'ini oluşturur. Seröz papiller ve berrak hücreli tip erken nodal tutulum gösterebildikleri ve myometrial invazyonun olmamasına rağmen intraabdominal yayılım yapabilmemleri nedeni ile G3 olarak kabul edilirler.

Ana histolojik tiplerin özellikleri

- Endometrioid Adenokarsinoma

En sık EK histolojik tipidir. Östrojen ile direk ilişkilidir. Normal endometriuma benzer hücrelerden oluşur. Endometrial hiperplazi ile eş zamanlı ya da öncül lezyonu olarak endometrial hiperplazi tespit edilebilir. Genellikle sadece bu tip bulunurken nadiren endometrioid olmayan tiplere eşlik edebilir. Diferansiyasyon derecesi çoğunlukla G1-G2 olur⁽⁸⁾. Müllerian Kanal epitelinin çeşitli özelliklerini fokal ya da yaygın olarak gösterebilir. Bu farklı alanların varlığı % 10'un üzerinde olması durumunda Miks Variant olarak tanımlanır.

- Seröz Papiller Adenocarcinoma

En sık ikinci histolojik tiptir. EK'lerinin % 5 - 10'unu oluşturur. Daha yaşlı, pelvik ışın tedavisi öyküsü olan ya da uzun süre meme kanseri nedeni ile tamoksifen tedavisi alan hasta gruplarında görülebilir. Daha çok endometriuma ait hücre tiplerinden çok over ya da tuba epiteline benzer görünümündedir. Genellikle Mİ ve vasküler invazyonla beraberdir. Pelvik ve paraaortik lenf nodlarına yayılım (evre 3 - 4) tanı aşamasında görülebilir. Endometrioid tip'den daha kötü prognoza sahiptir.

- Berrak Hücreli Adenokarsinoma

Yaşlı hasta grubu ve kötü prognoz tipik özellikleridir. Seröz tipten daha nadirdir. Yaklaşık EK'lerinin

%1'ini oluşturur. Genital sistemde başka lokalizasyonda yer alan berrak hücreli kanserin benzer histolojik özelliklerini taşırlar. Atipik formları seröz kanserlere benzeyebilir.

- Andiferansiye Tipler

Andiferansiye solid kitleler halinde bulunan hücre gruplarından oluşur. Endometrioid tip alanları içerebilir. Bu histolojik tipte nadiren olsa nöroendokrin diferansiyasyon gösteren küçük hücreler olabilir. Tanıda kromogranin gibi belirteçler kullanılabilir. Diğer bir varyasyon dediferansiye karsinomadır. Grad 1 veya grad 2 adenokarsinomanın eşlik ettiği andiferansiye karsinomadır. Miksoid stroma bulunabilir⁽⁹⁾. Lynch Sendromunda sıklıkla görülen varyasyondur. Diğer nadir histolojik tipler musinöz karsinoma, skuamöz karsinoma ve miks karsinomadır.

Tip 1'deki ana moleküler sapmalar PTEN tümör supresör gen mutasyonu (10 kromozom), mikrosatellit instabilitesi, KRAS geni ve/veya β -Katenin KRAS genes ve/veya

Fosfotidilinositol 3- Kinaz (PIK3) mutasyonlarıdır. Diğer taraftan Seröz karsinoma genellikle p53 gene mutasyonu, p16 gen inaktivasyonu, düşük E-kaderin ve HER-2 ekspresyonu gösterir. Berrak hücreli karsinom ARID1A geninde mutasyon gösterebilir⁽¹¹⁾. Irksal farklılıklarda olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Kafkas kökenli hasta gruplarında %76. 1 tip 1 EK, %23. 9 tip 2 EK tespit edilirken Afrika kökenli Amerikalılarda tip 1 EK % 46. 5, tip 2 Ek % 53. 4 olarak tespit edilmiştir⁽¹²⁾.

Risk Faktörleri

Risk faktörleri hastalığın görülme olasılığını artırır ancak yeterli ya da gerekli faktör olarak düşünülmemelidir. Kronik yüksek östrojen maruziyeti en önemli bir risk faktörü olarak görünmektedir. Ana risk faktörleri şöyle sıralanabilir.

- İleri Yaş

Endometrium kanserinde 70' li yaşlarda en sık görülürken % 80 hasta 55 yaşından büyüktür⁽¹³⁾.

- Fazla Kilolu Olmak ya da Obezite

Aşırı endojen östrojen üretimi için zemin oluşturmaktadır. Fazla yağlı doku androstenedionun aromatazasyon ile östrona dönüşümünü sağlar. Bu durum hipotalamik-pituitar-ovarian sisteminde baskılanmaya yol açarak sürekli yüksek östrojen seviyeleri, progesteron etkisinin görülememesine ve menstruasyon yokluğu ile kendini gösterir. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) artışı ile EK'daki liner artışı gösterilmiştir. Aşırı kilolu ve obez

kohortlar ayrı ayrı analiz edilen çalışmada, hastalar arasında VKİ'deki her 1 Ü artış için EK tanısında %11'lik bir artış olduğunu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Ayrıca, daha yüksek bir VKİ, kesinlikle daha büyük cerrahi komplikasyonlara, uzamış ameliyat süresine, radyoterapi tedavisi hatalarına ve EK'li hastaların tedavi sonuçlarını sınırlandırabilecek kemoterapi dozu değişikliklerine neden olabilir. Başka bir prospektif çalışmada, daha sağlıklı bir yaşam tarzının önemini vurgulayarak, hem 18 yaşında yüksek VKİ'nin hem de erişkinlerde daha fazla kilo alınmasının artmış EK riski ile nasıl ilişkili olduğunu göstermiştir⁽¹⁵⁾. Son olarak, 2010 yılında obezitenin dercesinden bile bağımsız varlığı bu neoplazinin gelişimi için ana risk faktörü olduğunu doğrulamıştır⁽¹⁶⁾. Aşırı yağ dokusunun bir diğer olumsuz yönü, EK'nin başlamasını kolaylaştırıyor gibi görünen yüksek leptin seviyesidir. Yağ hücreleri tarafından üretilen bir sitokin olan leptin, enerji ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Leptin hiperinsülinemi ve obezitede aşırı eksprese edilir. Kronik inflamasyon, invazyon süreçleri ve anjiyogenez bu leptin etkilerini kolaylaştıran diğer olumsuz etkenlerdir.

- Metabolik Sendrom

Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkinlere Göre Tedavi Paneli (NCEP-ATP III), metabolik sendromu aşağıdaki değişkenlerden en az üçünün bir arada var olduğu klinik durum olarak tanımlamıştır.

- Abdominal yağlanma (kadınlarda bel çevresi ≥ 88 cm),
- Hipertansiyon (değerler $\geq 130/85$ mmHg),
- Yüksek trigliserit seviyeleri (≥ 150 mg/dl),
- Düşük HDL-kolesterol değerleri (kadınlar için < 50 mg/dl)
- Glisemi > 110 mg/dl (diyabet dahil).

2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), bu koşulları değiştirdi. Tanı için gerekli koşullar olarak, viseral obezite (etnik gruba göre hesaplanmış, örneğin Avrupalı kadınlarda bel çevresinin ≥ 80 cm olması) ve geleneksel kriterlerden iki kriterin daha varlığını koşullar olarak kabul edildi (tedavi ile kontrol altında olsalar dahi hipertrigliseridemi; düşük HDL, hipertansiyon, diyabet (üst sınır 100 mg/dl). 2013 yılında yapılan bir derlemede, metabolik sendromun nasıl EK'nin gelişimini kolaylaştırdığı tarif edilmiştir⁽¹⁷⁾. Ayrıca obezite en güçlü nedensel risk faktörü olduğu, hatta tam metabolik sendromdan bile daha etkin olduğu bildirilmiştir. Obezite ile ilişkilendirilen EK'li vakalarının yüzdesi yaklaşık olarak % 40'tur⁽¹⁸⁾. Özellikle yaşlı

hasta gruplarında olmak üzere metabolik sendromun tüm kriterleri EK'li hastalar arasında yaygındır. Ayrıca, bu koşullar genellikle çoklu ve eşzamanlı olarak bulunurlar. Genetik (insülin direnci) içeren bir ortak zeminde çevresel faktörlerin yardımı ile (yanlış beslenme, hareketsizlik ve yüksek kalori alımı) bu neoplazinin gelişimine yol açarlar. "Karşılanmamış östrojen" teorisine göre, adipoz dokuda androstenedionun östrojene aromatisasyonu yoluyla artan dönüşümü serum serbest östrojenlerde artışa ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin seviyesinde düşüşe neden olur⁽¹⁹⁾. Bu durum kronik östrojen fazlalığı oluşturan bir kısır döngüye yol açar. Buna karşılık, düşük HDL-kolesterol seviyeleri EK için risk faktörü olarak bulunmamıştır. Öte yandan yüksek trigliserit değerlerine nedensel bir rol atfedilmiştir⁽²⁰⁾. Bununla birlikte, Kanser ve Beslenmeye Yönelik Avrupa Prospektif Araştırması (EPIC) EK gelişimi ve lipit profili arasında belirgin bir nedensellik olmadığını bildirmiştir⁽²¹⁾.

- Yanlış Beslenme Alışkanlıkları

Kırmızı et ve düşük sebze tüketimi artmış EK gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur. Süt, yoğurt, yumurta, çorba, kümes hayvanları, işlenmiş et, balık, peynir, patates, meyve, tatlı ve şeker tüketimi ile ilişki gösterilememiştir. Sebze, kahve ve tahıl tüketimi riski düşürdüğü bildirilmiştir⁽²²⁾. Şekerle tatlandırılmış içecekler (ŞTİ) ile ilgili son dönemlerde yapılan çalışmalarda obezite, tip 2 diyabet ve dolaylı olarak artmış tip EK riski rapor edilmiştir. ŞTİ içeren diyet tüketicilerinin tüketim oranla VKİ'den bağımsız olarak kullandıkları doz paralelinde yaklaşık % 72 artmış tip1 EK riski taşıdıkları sonucuna ulaşılmıştır⁽²³⁾. Meyve suyu tüketicilerinde, bu alışkanlığı olan kadınların daha sağlıklı alışkanlıkları ya da içerikteki antioksidanlar neden ile bu artmış risk tespit edilememiştir. Endometrium kanseri ŞTİ, glukoz, früktoz, sukroz kullananlarda risk yüzdeleri sırası ile % 74, %50, %32, %23 olarak izlenmiştir. Bu çalışmada tip 2 EK ve şekerle tatlandırılmış içecekler arasındaki ürün ilişkisi değerlendirilecek sonuçlar çıkarmaya uygun hasta sayılarına ulaşılmamıştır.

- Jinekolojik Hastalıklar

Polikistik over sendromu (PKOS) ve endometrial hiperplazi potansiyel endometrial kanser risk faktörü olduğu bilinmektedir. PKOS endokrin ve metabolik bir hastalık olarak Dünya genelinde kadınların %5 - 10'unu etkilemektedir. Üç Roterdam koşulları (2003) ikisini bulunması tanıda yeterli kabul edilmiştir. Bu koşullar;

- oligomerorrhea ve/veya anovulasyon
- hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları (hirsutizm, akne gibi)
- overlerin ultrasonografik olarak multikistik yapıda olmasıdır (transvajinal ultrasonografide tek overde en az 12 ya da daha fazla ortalama çaplı 2-9 mm boyutlarında dağılımından bağımsız foliküller içeriyor olması, ve /veya tek over volümünün > 10 ml olması durumu).

Polikistik over sendromu konjenital adrenal hiperplazi, cushing sendromu, over ya da adrenal kaynaklı artmış andrjen salınımı durumlarının ayırıcı tanıda elenmesini gerektirir. Patogeneizde değişmiş hormonal durum, düşük progesteron seviyeleri ve kronik anovulasyon özgün endometrial değişimlere neden olur. Endometrial hiperplazi endometrial hücrelerin anormal proliferasyonu ile kendini gösterir ve az ya da orta dercede olan değişimler daha az risk taşıyan atipi gösteren proliferasyonlarda EK riski daha yüksektir.

- Tip 2 Diyabet

İnsülin rezistansı ve göreceli insülin yetmezliği ile karakterize yüksek glukoz seviyeleri izlenen metabolik bir hastalıktır. Genetik olarak yatkın kişilerde obezite tip 2 diyabetin birincil nedeni olarak kabul edilir. Tanı da tekrarı ile kontrol edilmiş aşağıdaki değerler kullanılabilir;

- HbA1c > 6.5%;
- glukoz ≥ 126 mg / dl (8 saatlik açlık sonrası);
- glukoz ≥ 200 mg/dl OGTT iki saatlik değeri (oral glukoz tolerans testi).

Tipik semptomların varlığında ise rastgele ölçümde kan glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl üzerinde saptanması ile de tanı konulabilir.

Diyabet EK riskinden neden olduğu obezite, yüksek steroid hormon seviyeleri, olası eşlik eden metabolik etkiler, kronik inflamasyon, hiperglisemi, hipersüline mi ile seyreden insülin direnci, yüksek insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) gibi metabolik değişiklikler üzerinden sorumludur.

Antidiyabetik ilaçlar ile EK arasındaki ilişki de uzun zamandan beri araştırılmaktadır. Metformin kullanımı tartışmalı görülmektedir. Özellikle uzun süre Metformin kullanımının yüksek EK riski ile beraber olabileceğine dair sonuçlanan bir çalışma sonrası 2015'de Wu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir metaanalizde metformin ya da tiyazolidindionların kullanımının daha düşük EK gelişim riski ile ilişkilendirilmiş ve insülin,

sülfonilüreler ve alfa glukosidaz inhibitörleri kullanımının ise yüksek EK riski ile ilişkilendirilmiştir^(24, 25). Ayrıca statinlerin kullanımı doza bağımlı olmaksızın koruyucu olabileceği bildirilmiştir. Luo ve arkadaşları yorumu, etkilenen kadınlardaki vücut ağırlığının yüksek olması nedeni ile bu ilaçla ilgili bir sonuca ulaşamayacağı yönünde olmuştur⁽²⁶⁾. Nead ve arkadaşlarının bidirimleri ise VKİ' sinden bağımsız olarak yüksek insülin düzeylerinin EK gelişiminde nedensel bir rolü olduğu yönündedir⁽²⁷⁾.

- Etnik Köken

Etnik köken farklılıklarında prevalansların farklı olabildiği bildirilmiştir. Hispanik kökenli kadınlarda tip 2 EK daha sık gözlenmektedir. Schlumbrecht ve arkadaşları tip 2 EK hispanik olmayan tip 2 EK hispanik olmayan Afrika kökenli, Güney ve Orta Amerika'lı ve Küba'lı kadınlarda hispanik olmayan beyaz kadınlara oranla daha yüksek prevalans saptamıştır. Aynı çalışmada seröz EK'in hispanik olmayan beyaz kadınlara oranla Küba'lı ve hispanik olmayan Afrika kökenli kadınlarda daha sık olduğu vurgulanmıştır⁽²⁸⁾.

- Aile Öküsünde EK Olması

Predispozan genetik sendromlardan bağımsız olarak, özellikle birinci derece akrabalarda EK için pozitif bir aile öyküsü (anne, kız kardeş veya kız) bu neoplaziye yakalanma riskini artırdığı gösterilmiştir. Johnaty ve arkadaşları birden fazla bir ya da ikinci derece aile üyesinde EK öyküsünün bulunması riski yaşam tarzından bağımsız olarak üç kat artırdığını bildirmiştir. Ayrıca Lynch, Cowden veya KMOK (Kalıtsal Meme-Yumurtalık Kanseri) sendromlarına sahip olmadan ailesinde kolorektal, mide, meme kanseri öyküsü olan kişilerde de artan risk bildirilmiştir. Ailesinde EK açısından pozitif aile öyküsü olan kadınlar genetik danışmanlığa yönlendirilebilir⁽²⁹⁾.

- Menstrüel ve Üreme Faktörleri

Birçok çalışmada nulliparite ve fazla menstrual siklus yaşanmış olması (prematür menarş, geç menopoz) EK riskini artırmaktadır. Kadınlarda parite olumlu hormonal değişiklikler sağlamaktadır. Yaşam boyu toplam menstrual siklus sayısı (TMSS), menarj ve menopoz ile ilişkili olarak, EK riskinde obezite ve diğer faktörlerden bağımsız olarak belirleyicidir⁽³⁰⁾. Her 10 menstrual siklus yaşanması riski yaklaşık % 2, 5 artırabileceği bildirilmiştir. Menopozla ilgili olarak öz geçmişinde sadece östrojen ile replasman tedavisi alan hastalarda artmış tip 1 EK riski söz konusudur.

- Genetik Faktörler

Bazı genetik faktörler EK başlatabilmektedir. Bunlar MMR sistemi, Lynch Sendromu (Hereditör Non-polipozis Colorectal Kanseri / HNPCK), Cowden Sendromu, Cowden Benzeri Sendrom, Hereditör Meme Over Kanseri Sendromu (HMOKS), RAD51 polimorfizm olarak sıralanabilir.

- MMR Sistemi Değişiklikleri

Özellikle tip 1 EK ile ilişkilidir. PTEN, TGF- β 2, IGF2R, BAX ve RB gibi tümör supresor genlerinde mikrosatellit instabilitesine sebep olmaktadır⁽³¹⁾.

- Lynch Sendromu (Hereditör Non-Polipozis Colorectal Kanseri / HNPCK)

Otozomal dominant kalıtsal kanser sendromudur. Kolorektal kanser (kadınların % 30 - 52), EK (kadınların % 20-60) ve over kanseri (kadınların % 9-12) ve gastrik kanser, üriner sistem kanserleri, ince barsak kanserleri, pankretikobilyer kanserler ve beyin kanserleri görülebilmektedir⁽³²⁾. Endometrium kanserlerinin % 2-3 ü Lynch Sendromu ile ilişkilidir. Daha genç yaşlarda ve kötü prognozlu olabilmektedir⁽³³⁾. Amsterdam kriterleri ya da Bethesda rehberi bu sendromun riskinin değerlendirilmesinde kullanılabilir⁽³⁴⁾.

- Cowden Sendromu

Otozomal dominant geçişli hamartom, meme kanseri, deri kanseri, tiroid kanseri, beyin kanseri, böbrek kanseri, gastrointestinal kanser ve endometrium kanseri gelişimine neden olabilir. EK gelişme riski % 10-28 dir. PTEN mutasyonu ana mutasyondur. Lhermitte-Duclos hastalığı majör kriteridir⁽⁴⁰⁾.

- Hereditör Meme Over Kanseri Sendromu

Otozomal dominant olan bu hastalık BRCA 1 ve BRCA 2 genindeki mutasyonlar ile oluşur. Meme kanseri gelişme riski % 46 - 85, over kanseri gelişme riski % 11-53 arasındadır⁽⁴¹⁾. EK gelişme riski netlik kazanmamıştır. BRCA 1 mutasyonu ile özellikle seröz EK ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur^(44,45).

RAD51 Polimorfizmi

Rekombinasyon onrım genleridir. G135C ve G172T en sık mutasyonlarıdır. EK başlangıcında rol alabilir. EK'li kanserli hastalarda sıklıkla rastlanabilir⁽⁴⁶⁾.

Çevresel Faktörler

Batı toplumlarında yaşıyor olmak ve Kadmium maruziyetide EK riskini artıran çevresel faktörler arasındadır. Kadmiumun önemli kaynakları yiyecekler (böbrek, karaciğer, deniz kabukluları, tahıllar) ve tütündür.

Östrojen benzeri etki gösterir. Anemik kadınlarda emilimi daha yüksek olabilmektedir⁽⁴⁸⁾.

Koruyucu Faktörler

Bir yıllık kullanımın oral kontraseptif kullanımının EK riskini 10-20 yıllığına % 30-50 azalttığı bildirilmiştir⁽⁴⁹⁾. Bu etki progesteron içeren rahim içi araçlar içinde geçerlidir. Fitoöstrojen içeren diyetler, Akdeniz tipi beslenmenin de koruyucu olduğu ileri sürülmüştür⁽⁵⁰⁾. Adiponektin, bariatrik cerrahide koruyucu faktörler içinde yer alabileceği de vurgulanmıştır.

Tarama

Genel anlamada EK için vajinal kanamsı olmayan Tamaoksifen kullanan hastalar dahil görüntüleme, biyopsi ya da servikal smear ile tarama testi önerilmemektedir. Anormal uterin kanama ile ilgili bilgilendirme yeterli olarak görülmektedir. Lynch Sendromu (kalıtsal nonpolipozis kolon kanseri) durumunda yüksek risk nedeni ile tarama ve risk azaltıcı cerrahi gündeme gelebilmektedir⁽⁵¹⁾.

Endometrium kanseri (EK)'nin tarama uygulamasına ihtiyaç bırakmayan özellikleri; yüksek oranda erken evrede tanınmasını sağlayan belirti vermesi (anormal uterin kanama) ve eldeki tedavi seçeneklerinin başarılı sonuçlar (yaşam süreleri) vermesidir. Ayrıca EK taraması için yeterli duyarlılığı ve özgünlüğü olan test bulunmamaktadır. Servikal klasik smear EK açısından duyarlılığı % 40-55 iken sıvı bazlı servikal smearin özgünlüğü % 60-65 olarak bildirilmiştir^(52, 53, 54). Endometrial kalınlığın postmenopozal hastalarda duyarlı olabilsede aseptomatik hastalarda bu duyarlılık düşük olmakta özgünlüğünde yeterli değildir. Endometrial biyopsi özgün ve duyarlılığı iyi olmasına rağmen invaziv ve yaygın kullanıma uygun değildir^(55, 56, 57). Lynch sendromunda ve ya Cowden sendromunda yüksek risk nedeni ile endometrial biyopsi veya risk azaltıcı cerrahi hasta bazında değerlendirilmelidir.

Tanı

Endometrium kanseri (EK) % 75-90 sıklıkla anormal uterin kanama şeklinde başlangıç bulgusu verir⁽¹⁻³⁾. Daha nadir olarak anormal smear bulgusu (atipik glanduler ya da adenocarcinoma) ya da bir görüntüleme yönteminde endometrial kalınlık olarak bulgu verebilir⁽⁵⁻⁷⁾.

Tanı endometrial örnekleme ya da histerektomi materyali üzerinden histolojik olarak konulur. Endometrial örneklemenin duyarlılığı %90'ın üzerindedir. Histeroskopik yaklaşım yöntem yetersizliği ya da çelişkili sonuçlarda değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

- (1) Stewart B, Wild C. *World cancer report. World Health Organization; 2014.*
- (2) Cook L, Doherty J, Weiss N. *Endometrial cancer: epidemiology and molecular endocrinology. In: Cook B, Ponder B, Ross R, ed. by. Hormones, genes, and cancer. Oxford University Press, 2003; 2003. p. 371-97.*
- (3) Bokhman JV. *Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1983; 15 (1): 10-7.*
- (4) Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M, Catusas L. *Endometrial carcinoma: pathology and genetics. Pathology. 2007; 39 (1): 72-87.*
- (5) Larson DM, Johnson KK, Reyes CN, Jr. , Broste SK. *Prognostic significance of malignant cervical cytology in patients with endometrial cancer. Obstet Gynecol. 1994; 84 (3): 399-403.*
- (6) Shen F, Gao Y, Ding J, Chen Q. *Is the positivity of estrogen receptor or progesterone receptor different between type 1 and type 2 endometrial cancer? Oncotarget. 2017; 8 (1): 506-11.*
- (7) Wan J, Gao Y, Zeng K, Yin Y, Zhao M, Wei J, et al. *The levels of the sex hormones are not different between type 1 and type 2 endometrial cancer. Sci Rep. 2016; 6: 39744.*
- (8) Nicolae A, Preda O, Nogales FF. *Endometrial metaplasias and reactive changes: a spectrum of altered differentiation. J Clin Pathol. 2011; 64 (2): 97-106.*
- (9) Tafe LJ, Garg K, Chew I, Tornos C, Soslow RA. *Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently under-recognized neoplasms. Mod Pathol. 2010; 23 (6): 781-9.*
- (10) Chang YN, Zhang Y, Wang YJ, Wang LP, Duan H. *Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. Fertil Steril. 2011; 96 (4): 957-61.*
- (11) Wiegand KC, Lee AF, Al-Agha OM, Chow C, Kalloger SE, Scott DW, et al. *Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. J Pathol. 2011; 224 (3): 328-33.*
- (12) Creasman WT, Ali S, Mutch DG, Zaino RJ, Powell MA, Mannel RS, et al. *Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. Gynecol Oncol. 2017; 145 (3): 519-25.*
- (13) Schottenfeld D. *Epidemiology of endometrial neoplasia. Journal of Cellular Biochemistry. 1995; 59 (S23): 151-9.*
- (14) Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, Davis MA, Saenz CC, McHale MT, et al. *The risk of uterine malignancy is linearly associated with body mass index in a cohort of US women. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209 (6): 579 e1-5.*
- (15) Stevens VL, Jacobs EJ, Patel AV, Sun J, Gapsstur SM, McCullough ML. *Body weight in early adulthood, adult weight gain, and risk of endometrial cancer in women not using postmenopausal hormones. Cancer Causes Control. 2014; 25 (3): 321-8.*
- (16) Reeves KW, Carter GC, Rodabough RJ, Lane D, McNeeley SG, Stefanick ML, et al. *Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative. Gynecol Oncol. 2011; 121 (2): 376-82.*
- (17) Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. *Metabolic syndrome and endometrial cancer: a metaanalysis. Endocrine. 2014; 45 (1): 28-36.*
- (18) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013; 63 (1): 11-30.*
- (19) Forney JP, Milewich L, Chen GT, Garlock JL, Schwarz BE, Edman CD, et al. *Aromatization of androstenedione to estrone by human adipose tissue in vitro. Correlation with adipose tissue mass, age, and endometrial neoplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1981; 53 (1): 192-9.*
- (20) Seth D, Garmo H, Wigertz A, Holmberg L, Hammar N, Jungner I, et al. *Lipid profiles and the risk of endometrial cancer in the Swedish AMORIS study. Int J Mol Epidemiol Genet. 2012; 3 (2): 122-33.*
- (21) Dossus L, Lukanova A, Rinaldi S, Allen N, Cust AE, Becker S, et al. *Hormonal, metabolic, and inflammatory profiles and endometrial cancer risk within the EPIC cohort--a factor analysis. Am J Epidemiol. 2013; 177 (8): 787-99.*
- (22) Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Zucchetto A, Talamini R, Montella M, et al. *Food groups and endometrial cancer risk: a case-control study from*

- Italy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200 (3): 293 e1-7.
- (23) Inoue-Choi M, Robien K, Mariani A, Cerhan JR, Anderson KE. Sugar-sweetened beverage intake and the risk of type I and type II endometrial cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22 (12): 2384-94.
- (24) Arima R, Marttila M, Hautakoski A, Arffman M, Sund R, Ilanne-Parikka P, et al. Antidiabetic medication, statins and the risk of endometrioid endometrial cancer in patients with type 2 diabetes. *Gynecol Oncol.* 2017; 146 (3): 636-41.
- (25) Wu L, Zhu J, Prokop LJ, Murad MH. Pharmacologic Therapy of Diabetes and Overall Cancer Risk and Mortality: A Meta-Analysis of 265 Studies. *Sci Rep.* 2015; 5: 10147.
- (26) Luo J, Beresford S, Chen C, Chlebowski R, Garcia L, Kuller L, et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2014; 111 (7): 1432-9.
- (27) Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, Painter JN, Savage DB, Semple RK, et al. Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107 (9).
- (28) Schlumbrecht M, Baeker Bispo JA, Balise RR, Huang M, Slomovitz B, Kobetz E. Variation in type II endometrial cancer risk by Hispanic sub-population: An exploratory analysis. *Gynecol Oncol.* 2017; 147 (2): 329-33.
- (29) Johnatty SE, Tan YY, Buchanan DD, Bowman M, Walters RJ, Obermair A, et al. Family history of cancer predicts endometrial cancer risk independently of Lynch Syndrome: Implications for genetic counselling. *Gynecol Oncol.* 2017; 147 (2): 381-7.
- (30) Wang Z, Risch H, Lu L, Irwin ML, Mayne S, Schwartz P, et al. Joint Effect of Genotypic and Phenotypic Features of Reproductive Factors on Endometrial Cancer Risk. *Sci Rep.* 2015; 5: 15582.
- (31) Banno K, Yanokura M, Iida M, Masuda K, Aoki D. Carcinogenic mechanisms of endometrial cancer: involvement of genetics and epigenetics. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40 (8): 1957-67.
- (32) Tafe LJ. Targeted Next-Generation Sequencing for Hereditary Cancer Syndromes: A Focus on Lynch Syndrome and Associated Endometrial Cancer. *J Mol Diagn.* 2015; 17 (5): 472-82.
- (33) Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, Daniels MS, Conrad P, Munsell MF, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer.* 2006; 106 (1): 87-94.
- (34) Bellizzi AM, Frankel WL. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv Anat Pathol.* 2009; 16 (6): 405-17.
- (35) Ryan P, Mulligan AM, Aronson M, Ferguson SE, Bapat B, Semotiuk K, et al. Comparison of clinical schemas and morphologic features in predicting Lynch syndrome in mutation-positive patients with endometrial cancer encountered in the context of familial gastrointestinal cancer registries. *Cancer.* 2012; 118 (3): 681-8.
- (36) Batte BA, Bruegl AS, Daniels MS, Ring KL, Dempsey KM, Djordjevic B, et al. Consequences of universal MSI/IHC in screening ENDOMETRIAL cancer patients for Lynch syndrome. *Gynecol Oncol.* 2014; 134 (2): 319-25.
- (37) Billingsley CC, Cohn DE, Mutch DG, Stephens JA, Suarez AA, Goodfellow PJ. Polymerase varepsilon (POLE) mutations in endometrial cancer: clinical outcomes and implications for Lynch syndrome testing. *Cancer.* 2015; 121 (3): 386-94.
- (38) Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012; 18 (2): 400-7.
- (39) Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract.* 2010; 8 (1): 6.
- (40) Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105 (21): 1607-16.
- (41) King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study G. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003; 302 (5645): 643-6.

- (42) Buerki N, Gautier L, Kovac M, Marra G, Buser M, Mueller H, et al. Evidence for breast cancer as an integral part of Lynch syndrome. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012; 51 (1): 83-91.
- (43) Zhang Y, Fan S, Meng Q, Ma Y, Katiyar P, Schlegel R, et al. BRCA1 interaction with human papillomavirus oncoproteins. *J Biol Chem*. 2005; 280 (39): 33165-77.
- (44) Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 Mutation Carriers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94 (18): 1358-65.
- (45) Thiffault I, Hamel N, Pal T, McVety S, Marcus VA, Farber D, et al. Germline truncating mutations in both MSH2 and BRCA2 in a single kindred. *Br J Cancer*. 2004; 90 (2): 483-91.
- (46) Michalska MM, Samulak D, Romanowicz H, Smolarz B. Association of polymorphisms in the 5' untranslated region of RAD51 gene with risk of endometrial cancer in the Polish population. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290 (5): 985-91.
- (47) McElroy JA, Kruse RL, Guthrie J, Gangnon RE, Robertson JD. Cadmium exposure and endometrial cancer risk: A large midwestern U. S. population-based case-control study. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0179360.
- (48) Satarug S, Baker JR, Urbenjapol S, Haswell-Elkins M, Reilly PE, Williams DJ, et al. A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol Lett*. 2003; 137 (1-2): 65-83.
- (49) Maxwell GL, Schildkraut JM, Calingaert B, Risinger JI, Dainty L, Marchbanks PA, et al. Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol*. 2006; 103 (2): 535-40.
- (50) Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, Levi F, Serraino D, Montella M, et al. Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies. *Br J Cancer*. 2015; 112 (11): 1816-21.
- (51) Dash RC, Doud LG. Correlation of pap smear abnormalities in endometrial adenocarcinomas (Abstract). *Acta Cytol* 2001; 45: 835.
- (52) Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 260.
- (53) Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer* 2002; 96: 338.
- (54) Gu M, Shi W, Barakat RR, et al. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001; 45: 555.
- (55) Herzog C, Marín F, Jones A, et al. A Simple Cervicovaginal Epigenetic Test for Screening and Rapid Triage of Women With Suspected Endometrial Cancer: Validation in Several Cohort and Case/Control Sets. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3828.
- (56) Tarney CM, Wang G, Bateman NW, et al. Biomarker panel for early detection of endometrial cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cancer screening trial. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 472. e1.
- (57) Dottino JA, Zhang Q, Loose DS, et al. Endometrial biomarkers in premenopausal women with obesity: an at-risk cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: 278. e1.



ENDOMETRİUM KANSERİNDE YENİ MOLEKÜLER SINIFLAMA VE KLİNİK UYGULAMA

Dr. Orhan Ünal⁽¹⁾

(1) Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji

Özet:

Tek başına cerrahi ile tedavi edilebilecek hastalar ile hem lokal hem de uzak nüks açısından önemli risk taşıyan ve bu nedenle adjuvan tedaviye ihtiyaç duyan hastalar arasında ayırım yapmak, EK (endometrium kanseri)'li hastalara bakan klinisyenler için muazzam bir zorluk olmaya devam etmektedir. İleri evre hastalık için, ek tedavi ihtiyacını belirlemek daha kolaydır, ancak erken evre hastalık için, bir hastanın nüks açısından “düşük”, “orta” veya “yüksek riskli” olup olmadığını ve adjuvan tedaviye ihtiyaç duyup duymadığını belirlemek birden fazla faktöre bağlıdır. 2013 yılında, Kanser Genomu Atlası (TCGA), 370'den fazla EK'yi karakterize etmek için genomik, transkriptomik ve proteomik analizler kullanmış ve farklı prognostik sonuçlara ve kliniko-patolojik özelliklere sahip tümör hücreleri genomik mimarisine dayanan dört moleküler alt tipi tanımlamıştır: 1. DNA polimeraz epsilon (POLE) mutasyona uğramış alt tip (POLEmut; TCGA “POLE [ultramutated]”, 2. Mismatch onarımı yetersiz alt tip (MMRd; TCGA “MSI [hypermütated]”), 3. Belirli bir moleküler profil yok (NSMP; TCGA kopya sayısı düşük [endometrioid], daha önce p53 wild tip [“p53wt”] ve “NSMP/p53wt” olarak da adlandırılmıştır) 4. p53 anormal (p53abn; TCGA kopya sayısı yüksek (seröz benzeri) grup. Gerçekte, moleküler sınıflandırma farklı hastalıkları tanımlar ve klinik uygulama onları bu şekilde tedavi etmeye doğru yönlendirir. Bu şekilde kılavuzlar, bu moleküler alt tiplere göre risk grubunu ve doğrudan tedaviyi belirler. EK'nin dört moleküler alt tipi, histogenez/öncü lezyonlar, risk faktörleri, kalıtsal duyarlılık sendromları, moleküler anormallikler, tedaviye yanıt ve sonuçlar bakımından farklılık gösterir. Sonuç olarak moleküler özellikler, rutin patoloji raporlamasına giderek daha fazla entegre olmaktadır.

Abstract:

Distinguishing between patients who may be cured by surgery alone and those at significant risk of both local and distant recurrence, and therefore in need of adjuvant therapy, remains a tremendous challenge for clinicians caring for patients with EK (endometrial cancer). For advanced-stage disease, identifying a need for additional therapy is more straightforward, but for early-stage disease, identifying whether a patient is “low,” “intermediate,” or “high risk” of recurrence and needing adjuvant therapy depends on multiple pathologic features, some of which are poorly reproducible. In 2013, the Cancer Genome Atlas (TCGA) used genomic, transcriptomic and proteomic analyzes to characterize more than 370 EKs and identified four molecular subtypes based on tumor cell genomic architecture with different prognostic outcomes and clinico-pathological features: 1. DNA polymerase epsilon (POLE) mutated subtype (POLEmut; TCGA “POLE [ultramutated]”, 2. Mismatch repair deficient subtype (MMRd; TCGA “MSI [hypermütated]” 3. No specific molecular profile (NSMP; TCGA copy-number low [endometrioid], previously also termed p53 wild-type [“p53wt”] and “NSMP/p53wt”) 4. p53 abnormal (p53abn; TCGA copy number high [serous-like]). Molecular features are increasingly being integrated into routine pathology reporting. The four

molecular subtypes of EK differ with respect to histogenesis/precursor lesions, risk factors, hereditary susceptibility syndromes, molecular abnormalities, response to treatment, and outcomes. In effect, molecular classification identifies different diseases, and clinical practice is moving toward treating them as such. Major guidelines assign risk group and direct treatment according to these molecular subtypes

Endometriyal karsinomlar (EK), değişken hasta sonuçları/prognozu olan çeşitli neoplazmaları içerir. Geleneksel histomorfolojik sınıflandırma sistemleri (1983'te Bokhman), endokrin ve metabolik etkilere, patolojik özelliklere ve prognoza dayalı iki kliniko-patogenetik EK tipi tanımladı⁽¹⁾:

- Tip 1 EK'ler, tüm EK'lerin yaklaşık yüzde 65'ini oluşturur. Östrojen güdümlü, çoğunlukla endometrioid histoloji, düşük grade'li ve tip 2 EK'lerden daha az miyometriyal invazyona sahip olan ve hastalık açısından olumlu bir prognoz gösteren gruptur (beş yıllık sağkalım oranı yüksektir; %85>).

- Tersine, tip 2 EK'ler, yüksek dereceli, klinik olarak agresif histolojilerin (örn. seröz, berrak hücreli) çeşitli bir karışımını içerir. Progesteronlara zayıf yanıt oranlarına sahiptirler ve hastaların prognozu kötü sonuçlara sahip olma eğilimindedir^(1,2).

Bu sınıflandırma sistemi, EK'yi anlamak için kavramsal bir çerçeve sağlamada yardımcı olmasına rağmen, ikisinden birine tam olarak uymayan bazı histolojik tiplerin (örneğin, grade 3 endometrioid kanserler, karışık EK'ler gibi) klinik sonuçlarının biyolojik çeşitliliğini yakalayamadı.

Endometrioid tip EK'ler, mimari modeli ve nükleer grade'lemeyi değerlendiren Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) sınıflandırma sistemi kullanılarak derecelendirilir:

- Grade 1 - % 5'ten az solid büyüme modeli,
- Grade 2 - % 6 ila %50 solid büyüme modeli,
- Grade 3 - % 50'den fazla solid büyüme.

Daha sonra, objektif tekrarlanabilir kategorizasyon ve prognostik bilgi sağlamak için moleküler özellikleri içeren yeni sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. 2020'de yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO); Kadın Genital Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırılması, EK'ler için önerilen yeni moleküler sınıflandırma sistemini ve bunun geleneksel histomorfolojik sınıflandırmayla nasıl ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. Bu moleküler sınıflandırma, temel kılavuzlara^(3,4) entegre edildiğinden, klinisyenlerin bu yeni sistemin farkında olması, patoloji raporlarında sağlanan moleküler sonuçların nasıl yorumlanacağına aşina olması ve bu özelliklerin klinik sonuçlar üzerindeki etkilerinin farkında olması önemlidir⁽⁵⁾.

Tek başına cerrahi ile tedavi edilebilecek hastalar ile hem lokal hem de uzak nüks açısından önemli risk taşıyan ve bu nedenle adjuvan tedaviye ihtiyaç duyan hastalar arasında ayırım yapmak, EK'li hastalara bakan klinisyenler için muazzam bir zorluk olmaya devam etmektedir. İleri evre hastalık için, ek tedavi ihtiyacını belirlemek daha kolaydır, ancak erken evre hastalık için, bir hastanın nüks açısından “düşük”, “orta” veya “yüksek riskli” olup olmadığını ve adjuvan tedaviye ihtiyaç duyup duymadığını belirlemek birden fazla faktöre bağlıdır. Diğer bir zorluk da, tanısal biyopsilerden belirlenen grade'lemenin histerektomi örneğine dayalı olarak belirlenen grade'lemeden farklı olduğunun gösterilmesidir, EK'lerin %15 ila 30'unun nihai patolojide yükseltildiği görülmüştür⁽⁶⁾.

EK için çoklu risk sınıflandırma sistemleri, dönüm noktası niteliğindeki klinik deneyler veya bireysel kurumsal tercihlere dayalı olarak geliştirilmiştir^(7,8). En sık kullanılan risk sınıflandırma sistemlerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması, muhtemelen daha önce belirtilen zorluklar nedeniyle, erken evre EK'lerde lenf nodu tutulumu veya hastalık nüksü riskini hiçbirinin güvenilir bir şekilde tahmin etmediğini göstermiştir⁽⁹⁾.

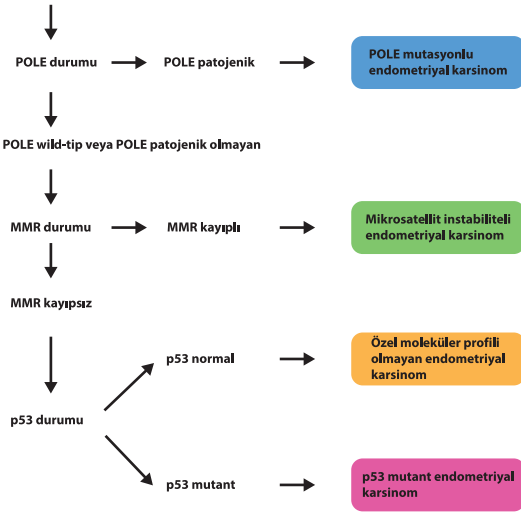
Gelişmekte Olan Moleküler Sınıflandırma Sistemleri

EK'nin moleküler patogenezinin artan şekilde anlaşılması göz önüne alındığında, EK'nin moleküler alt tipinin dahil edilmesi daha tutarlı sınıflandırma ve hem öngörücü hem de prognostik bilgi sunabilir. 2013 yılında, Kanser Genomu Atlası (TCGA), 370'den fazla EK'ini karakterize etmek için genomik, transkriptomik ve proteomik analizler kullanmış ve Şekil 1de gösterildiği gibi farklı prognostik sonuçlara ve kliniko-patolojik özelliklere sahip tümör hücresi genomik mimarisine dayanan dört moleküler alt tipi tanımlamıştır⁽¹⁰⁾.

Bu dört moleküler alt tip, EK'lerin patogenezi hakkında fikir verir ve araştırma çabalarının ve klinik deneylerin yorumlanması için EK'lerin alt sınıflandırması için bir çerçeve sağlar^(11,12,13,14), (**Şekil 1**)

Dört moleküler alt tip için son terminolojinin Dünya Sağlık Raporu'na yansıtılmasıyla Kadın Genital Tümörlerinin Sınıflandırılmasına İlişkin Organizasyon (WHO) 2020 tarafından endometrial karsinomların karakterizasyonu (örneğin, hem POLE mutasyonu hem de

p53 anormalliği ve/veya uyumsuzluk onarım eksikliği olan bir tümör varlığı) açıklandı. Bu nadir tümörlerin (EK'lerin yaklaşık yüzde 3'ü birden fazla moleküler özelliğe sahiptir) ve bunların klinik davranışları/sonuçları şu anda üzerinde anlaşmaya varılan sınıflandırmayı gerektirdi⁽¹⁵⁾ (**Tablo 1**). Moleküler alt tip belirlemesinin yüksek oranda tekrarlanabilir ve tanısal endometriyal biyopsiler veya küretajlarda yapılabildiği, sonraki histerektomi örneğinde yapılan sınıflandırma ile yüksek uyum gösterdiği görüldü⁽¹⁶⁾.



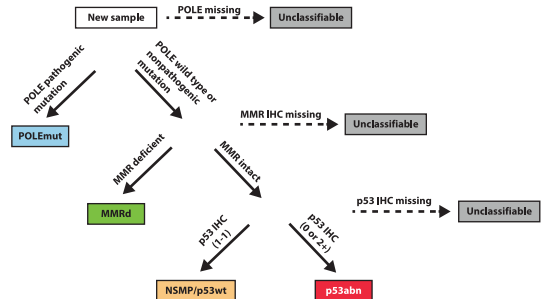
Şekil 1. Endometriyal kanser için moleküler sınıflandırma⁽¹⁴⁾.

TCGA projesinde genetik değişiklikleri belirlemek için kullanılan test yöntemleri oldukça karmaşık uygulaması zor teknikler içerir ve günlük uygulamada kullanılmaları mümkün değildir. Bu gerçek ile Kanada Vancouver ve Hollanda'dan Leiden grupları, genetik anormallikleri, önemli bir bölümünün immunohistokimyasal yöntemler ile belirlendiği yöntemler geliştirdi. Vancouver grubu ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE), Leiden grubu Leiden/TRANPORTEK modellerini tanımladı⁽¹⁷⁾, (**Şekil 2**). Her iki modelde de POLE mutasyonu NSG (new generation sequencing) ile MSI (MMR-d) (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 gen mutasyonları) ve p53 mutasyonları immunohistokimyasal olarak saptandı. Bu iki model sayesinde endometrium kanserlerinin moleküler özellikleri kolay ve ucuz olarak uygulanabilir hale gelmiştir^(18, 19).

(WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours, 5th ed, IARC, 2020. Vol 4).

Tablo 1. Moleküler kalsifikasyona göre prognostik risk gruplarının belirlenmesi⁽¹⁵⁾. (Concin N, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int.j.gynecol. cancer* 2020; 0: 12-39 doi: 10.1136/ijgc-2020-002230)*den alınmıştır.

Risk grup	Molecular classification unknown	Molecular classification known ^A
Low	• Stage IA endometrioid + low-grade± + LVSI negative or focal	• Stage I-II POLEmut endometrial carcinoma, no residual disease • Stage IV MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade± + LVSI negative or focal
Intermediate	• Stage IB endometrioid + low-grade± LVSI negative or focal • Stage IA endometrioid + high-grade± + LVSI negative or focal • Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion	• Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade± + LVSI negative or focal • Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade± + LVSI negative or focal • Stage IA p53abn and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High-Intermediate	• Stage I endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion • Stage IB endometrioid high-grade± regardless of LVSI status • Stage II	• Stage I MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion • Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade± regardless of LVSI status • Stage II MMRd/NSMP endometrioid carcinoma
High	• Stage III-IVA with no residual disease • Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease	• Stage III-IVA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma with no residual disease • Stage I-IVA p53abn endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease • Stage I-IVA NSMP/MMRd erous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease
Advanced metastatic	• Stage III-IVA with residual disease • Stage IVB	• Stage II-IVA with residual disease of any molecular type • Stage IVB of any molecular type



Şekil 2. Endometriyal Kanser için Proaktif Moleküler Risk Sınıflandırıcı (ProMisE) moleküler sınıflandırma⁽¹⁷⁾.

EK'nin dört moleküler alt tipi, verilen WHO terminolojisi ile aşağıdaki gibidir⁽¹⁷⁾:

1. DNA polimeraz epsilon (POLE) mutasyona uğramış alt tip (POLEmut; TCGA "POLE ultramutated)- Bunlar, POLE'nin ekzonükleaz alanında tekrarlayan mutasyonlara sahip kopya numaralı (CN, copy number) kararlı EK'lerdir⁽²⁰⁾. Bu tümörler, herhangi bir solid tümör arasında en yüksek somatik mutasyon frekanslarından birine sahiptir ve sıklıkla megabaz (Mb) başına 100 mutasyonu aşar. Çoğunlukla, ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, endometrioid histolojik tipte olan POLEmut EK'ler, belirgin tümör infiltrate eden lenfositlere (TIL'ler) sahiptir.

POLEmut EK'li hastalar daha genç ve daha zayıf olma eğilimindedir ve sıklıkla görünüşte agresif patolojik özelliklere (örn., yüksek dereceli, lenfovasküler boşluk invazyonu) sahip olmalarına rağmen, çok sayıda çalışmada doğrulanmış oldukça olumlu sonuçlara (beş yıllık sağkalım % 96>) sahiptirler^(21, 22). Tüm POLEmut EK'lerin bireysel bir hasta verisi meta-analizinde, adjuvan tedavi, patojenik POLE mutasyonları olan kadınlar için daha iyi sonuçlarla ilişkili değildi ve klinik deneylerde tedavinin azaltılmasını destekledi⁽²²⁾. Tedavinin azaltılması olasılığını değerlendiren iki prospektif çalışma devam etmektedir: 1'incisi PORTEK -4a, yüksek- orta riskli EK olan hastalarda çok merkezli, randomize bir faz III çalışmasıdır^(23, 24) ve 2'ncisi ise, Özel Adjuvan Tedavi POLE mutasyonlu ve p53-wild tip/spesifik moleküler profili olmayan grup (NSMP) Erken Evre Endometriyal Kanser (TAPER), erken evre EK'de prospektif bir kohort çalışmasıdır^(22, 25). İmmünoterapi, gözlemlenen yüksek TIL göz önüne alındığında, nadir görülen tekrarlayan POLEmut EK olgularında bir seçenek olarak ortaya konulabilir.

2. Mismatch onarımı yetersiz alt tip (MMRd; TCGA "MSI [hypermuted]" önceden MMR-D)- Bu tümörler, düşük seviyelerde somatik CN değişikliklerine sahiptir, ancak çok yüksek bir mutasyon yüküne ve disfonksiyonel mismatch onarımı (MMR) proteinlerine (mutL) ikincil yüksek TIL'ye sahiptir. Homolog1 (MLH1), postmeiotik ayrışma (segregated) 2 (PMS2), mutS homolog 2 (MSH2) veya mutS homolog 6 (MSH6)⁽²⁶⁾. MLH1'in epigenetik baskılanmasından bu alt tipin çoğu sorumludur, ancak aynı zamanda hem somatik hem de germ hattı mutasyonlarını içerir (Lynch sendromu). Bu moleküler alt tip, yüksek bir tümör mutasyon frekansı (>10 mutasyon/Mb) ile ilişkilidir.

EK'de MSI durumu ve klinik sonuçlarla ilgili çalışmaların uyumsuz sonuçları olmuştur, ancak retrospektif veriler, MMRd EK'lerde radyasyon tedavisine karşı ar-

tan bir duyarlılık göstermektedir ve ileri evre hastalığı olan hastalarda beklenenden biraz daha olumlu sonuçları açıklayabilir⁽²⁷⁾.

ABD Gıda ve İlaç İdaresi, metastatik veya tekrarlayan MSI EK'ler için immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımını, ağır ön tedavi görmüş hastalıklarda bile gözlemlenen umut verici yanıt oranlarıyla onayladı⁽²⁸⁾.

3. Belirli bir moleküler profil yok NSMP (non-spesifik moleküler profil); TCGA kopya sayısı düşük [endometrioid], daha önce p53 wild tip ["p53wt"] ve "NSMP/p53wt" olarak da adlandırılmıştır)- Bu üçüncü moleküler alt tip, genomik olarak kararlı, MMR yetkin, orta düzeyde mutasyonel yük EK'leri (sıklıkla PI3K/Akt ve Wnt/katenin beta 1 [CTNNB1] sinyal yollarını içerir) ve orta derecede olumlu sonuçlara sahiptir. NSMP EK'leri normal p53 IHC (immuno-histokimyasal) ifadesine sahiptir ve POLE wild tipidir. Bu grup daha çok progesteron reseptörü (ER, PR) pozitifliği ve hormonal yükü yüksek yanıt veren endometrioid neoplazmalarını kapsar. P53 non-mutant olgular NSMP (non spesifik moleküler profil) grubu içinde yer alır ve bu tümörlerin çoğu düşük grade'li (%84,4) tümörlerdir. Olguların %96,7'sinde tümör grade 1/2 ve endometrioid tiptedir. Histopatolojik prognostik faktörlere göre olguların %59,5 düşük riskli gruptadır. Moleküler sınıflandırmada en heterojen grubu oluşturan p53 non-mutant tümörlerde alt grupları belirlemek için CTNNB1 (catenin b1) gibi farklı mutasyonlar çalışılmaktadır. CTNNB1'in olguların %30-50'sinde izlendiği ve kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

• **p53 anormal (p53abn; TCGA kopya sayısı yüksek (seröz benzeri)**- Dördüncü moleküler alt tip, yüksek dereceli seröz yumurtalık ve bazal benzeri (basal-like) meme kansinomlarına benzer şekilde yüksek somatik (CN) değişikliklerine ve mutasyon profillerine sahiptir. TP53 mutasyonları bu grup için karakteristikdir. p53abn vakaları, kötü bir prognoz ile ilişkilidir ve endometriyal kanser ölümlerinin yüzde 50 ila 70'inden sorumludur.

• **p53 mutant grup** en kötü prognozlu olguları oluşturur ve tümörlerin %90'ı grade 3, %73'ü ise non-endometrioid histolojik tiptedir. Olguların yarısından fazlasında LVSI ve derin myometrial invazyon vardır ve %23,7'sinde lenf nodu metastazı vardır. Histopatolojik sınıflandırmaya göre evre I, endometrioid tip düşük riskli kabul edilen olguların %15'de p53 mutasyonu vardır ve bunlar moleküler sınıflandırmada bu gruba dahil edilerek yüksek riskli kabul edilir⁽³⁰⁾.

Endometrium kanserinin moleküler sınıflandırılmasında yaklaşık %3-5 olgunun multiple classifier, yani

aynı anda birkaç mutasyonu taşıdığı gösterilmiştir. Özellikle kötü prognoz gösteren p53 mutasyonun diğer gruplara eşlik etmesi halinde prognozun nasıl değişeceği sorusu gündeme gelmiştir. Ancak çalışmalar multiple classifier gruplarında saptanan p53 mutasyonunun tümörün oluşumu sonrasında ortaya çıkan, fenotipi değiştirmeyen mutasyonlar olduğunu saptamıştır. Bununla paralel olarak POLE mutant -p53 mutant ve MMR-d -p53 mutant multiple classifier tümörlerde p53 mutasyonun prognostik etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu olguların POLE mutant ve MMR-d olarak yönetilmeleri gerektiği önerilir⁽³¹⁾.

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) amplifikasyonu, (CN) yüksek EK'lerin yaklaşık yüzde 20 ila 25'inde rapor edildi ve (CN) yüksek EK'lerin > % 40'ından fazlasında, daha düşük bir yüzde HRD mutasyonu gösteren RAD51 odak oluşumuna dayalı olarak homolog rekombinasyon eksikliği (HRD) bulundu⁽³²⁾. Antianjiyojenik ajanlar ile tedavi, tek başına veya kombinasyon halinde, ilerlemiş veya tekrarlayan p53abn EK'de, artı bir değer kazandırabilir^(33, 34, 35).

Her histolojik tip için p53abn EK'lerin oranı şu şekildedir: seröz karsinom (%93), karsinosarkom (%85), şeffah hücreli karsinom (%38), tip II EK (Grade 3; % 22) ve tip I EK (Grade 1 veya 2; %5). PORTEK-3 çalışmasına kayıtlı hastalardan elde edilen veriler, p53 anormallikleri olan EK'lerin, yalnızca radyasyona kıyasla radyasyona ek olarak kemoterapi ile tedavi edildiğinde daha üstün sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir⁽³⁶⁾.

Bu moleküler alt sınıf içindeki diğer moleküler özelliklerden yararlanma girişimleri (örn. HER2 amplifikasyonu, HRD) devam etmektedir^(32, 37). Meme kanserine yakınlık genleri (BRCA1/2) mutasyonu taşıyıcıları, p53abn EK için yüksek risk altındadır ve BRCA1 mutasyonu taşıyıcıları arasında en yüksek riske sahiptir⁽³⁸⁾.

2020 Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO), Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Avrupa Patoloji Derneği (ESP) kılavuzları, mümkün olduğunda moleküler özellikleri entegre edip, bu alt tip atamalarına göre risk grubu ve doğrudan tedavi oluşturdu⁽³⁹⁾. Başlıca değişiklikler, tüm erken evre (evre I/II) POLEmut EK'lerin adjuvan tedavi önerilmeden "düşük riskli" olarak gruplandırılmasını ve herhangi bir miyometriyal invazyona sahip evre IA p53abn EK'lerin "yüksek risk" olarak sınıflandırılarak bu kişiler için kemoterapi (radyasyonlu veya radyasyonsuz) önerilmesini içerir.

594 hastayı içeren bir retrospektif çalışmada, moleküler sınıflandırma yapmak ve ESGO/ESTRO/ESP yö-

nergelerini uygulamak, EK vakalarının %7'sinde risk grubu atamasında bir değişikliğe yol açtı ve bunların %44'ü, patojenik bir hastalığın tanımlanması nedeniyle daha düşük bir risk grubuna atandı. POLE mutasyonu ve %56'sı, p53 anormalliklerinin tanımlanması nedeniyle daha yüksek bir risk grubuna atandı⁽⁴⁰⁾.

HİSTOGENEZ VE ÖNCÜ LEZYONLAR

Atipik endometriyal hiperplazi/endometrioid intraepitelyal neoplaziden (AEH/EIN) kaynaklanan EK'ler, yukarıda açıklanan dört moleküler alt tipten herhangi biri ile ilişkilendirilebilir; POLE mutasyonları ve uyumsuzluk onarımı (MMR) ekspresyonu kaybı tipik olarak sırasıyla POLEmut ve MMR eksikliği olan (MMRd) EK ile ilişkili AEH/EIN'de görülür ve bu değişikliklerin saptanması, onkojenizdeki erken olayların varlığını gösterir. Seröz EK ve karsinosarkom çoğunlukla seröz endometriyal intraepitelyal karsinomdan (SEIC) kaynaklanır, ancak bazıları AEH/EIN'den kaynaklanır ve fosfataz ve tensin homologunda [PTEN] mutasyonlarla ilişkilidir.

• *Atipik endometriyal hiperplazi/endometrioid intraepitelyal neoplazi*, endometrial bezlerin klonal çoğalması ile karakterize edilir, öyle ki bezler stroma üzerinde baskındır. Glandüler epitel hücreleri, bazen belirgin nükleol ile nükleoler tabakalaşma ve genişleme ile hafif veya orta derecede sitolojik atipiye sahiptir.

AEH/EIN, karşılanmamış östrojenik stimülasyonu ve PTEN, Kirsten sıçan sarkomu viral onkogen homologu, fosfatidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinaz katalitik alt birim alfa (PI3KCA), PI3K/Akt ve Wnt/katenin beta 1 (CTNNB1) yönünden zengin etkileşim alanı 1A mutasyonları ile birlikte. MMRd ve POLEmut EK'lere, bazı p53 mutasyona uğramış EK'lere ve ayrıca spesifik moleküler profil (NSMP) EK'lere yol açar. Bireysel olarak, AEH/EIN'nin mutasyonel/moleküler profilleri ve eşzamanlı EK yüksek grade EK'ler ile birlikte gösterir^(41, 42, 43).

PATOLOJİ RAPORLAMA Uluslararası Kanser Raporlama İşbirliği, EK rezeksiyon numuneleri için rapor edilmesi gereken temel ve temel olmayan faktörleri belirler (**Tablo 3**). Bir endometriyal biyopsi veya küretleme örneğine dayanan EK için teşhis raporu çok basittir ve neoplazm histolojisini ve endometrioid karsinomlar için derecelendirmeyi içerir⁽⁴⁴⁾.

EK'nin moleküler sınıflandırmasının kullanımına doğru geçiş yapılıyor, ancak şu anda çoğu sigorta sağlayıcısı tarafından finanse edilmeyen (ve PORTEK-4a klinik çalışmasına kadar finanse edilmesi muhtemel olmayan) POLE mutasyon analizinin kısıtlı mevcud-

yeti söz konusudur⁽⁴⁵⁾. POLEmut EK'li hastalara verilen tedavinin azaltılması nedeniyle bu bilginin tedaviye rehberlik etmek için kullanılabilmesi düşünülmektedir.

Tablo 3. Riskli moleküler grup tanılarına göre tedavi yönetim modeli⁽⁴⁷⁾.

DÜŞÜK RİSKLİ / TAKİP
Evre I-II POLEmut.endometrium Ca
Evre IA MMRd/NSMP endometrioid tip
G1-G2, LVSI fokal/negatif
ORTA RİSKLİ / ADJUVAN BRAKİTERAPİ
Evre IB MMRd/NSMP endometrioid tip, G1-G2, LVSI fokal/negatif
Evre IA MMRd/NSMP endometrioid tip, G3, LVSI fokal/negatif
Evre IA p53abn ve/veya non endometrioid/seröz, berrak hücreli, karsinosarkom, mikst
YÜKSEK ORTA RİSKLİ / ADJUVAN BRAKİTERAPİ +/- EBRT (Yaygın LVSI/EVRE II)
Evre IB MMRd/NSMP endometrioid tip, LVSI yaygın
Evre IB MMRd/NSMP endometrioid tip, G3
Evre II MMRd/NSMP endometrioid tip,
YÜKSEK RİSKLİ/EBRT/KT KT
Evre III MMRd/NSMP endometrioid tip, rezidüel hastalık yok
Evre I/IVA p53abn, endometrioid tip, miyometrial invazyon mevcut, rezidüel hastalık yok
Evre I/IVA MMRd/NSMP, seröz, undiferansiyel endometriyal kanser, karsinosarkom, miyometrial, invazyon mevcut, rezidüel hastalık yok.
İLERİ EVRE METASTATİK / KEMOTERAPİ
Evre III/IVA herhangi bir meleküler alt tip, rezidüel hastalık var
Evre IVB herhangi bir meleküler alt tip

Aşağıdakiler, şu anda moleküler belirteçlerin kullanımına yönelik pragmatik bir yaklaşımdır ve bunun evrimde bir alan olduğu kabul edilmektedir.

- Tüm EK vakalarında uyumsuzluk onarımı (MMR) immünohistokimyası (veya mikro satellit instabilitesi (MSI testi) bakılsın. En uygun maliyetli yaklaşım, yalnızca mutL homolog 6 (MSH6) ve postmeiotik segregasyon 2 (PMS2) immünohistokimyası ile tarama yapmak, ardından gerektiğinde mutL homolog 2 (MSH2) veya mutL homolog 1 (MLH1) immünohistokimyası ile tarama yapmaktır. MMR ekspresyonunun belirlenmesi, EK hastalarında Lynch sendromu taramasının bir parçası olarak Jinekolojik Onkoloji Derneği tarafından önerilmektedir. Ek olarak, MMR durumu hem prognostik hem de prediktif bilgi sağlar.

- Protein 53 (p53) immün boyama, tüm yüksek grade'li endometrioid ve berrak hücreli EK'lerde ve artmış nükleer atipi veya mitotik aktivite gibi herhangi bir sıra dışı özelliği olan düşük dereceli neoplazmalarda yapılmalıdır. "Tipik" düşük dereceli endometrioid karsinom-

larda p53 immün boyamasının rolü belirsizdir; nispeten az sayıda anormal p53 immün boyanması göstereceğinden çoğu merkez, grade 1 veya grade 2 EK için rutin olarak p53 testi gerçekleştirmez. Histolojiden bağımsız olarak p53abn EK'li hastalar, PORTEK-3'ün⁽⁴⁶⁾. Sonuç verilerine dayalı olarak adjuvan kemoterapi için aday olacağından, bazı merkezlerde tüm EK'nin refleks p53 immün boyaması ile EK'de artan p53 testi yapılmasına doğru bir eğilim vardır.

- POLE mutasyon testi, adjuvan tedavi kararlarının değiştirileceği (örneğin, lenfovasküler alan invazyonu, derin miyometriyal invazyon ve az diferansiyel özellikler gibi yüksek riskli özelliklere sahip evre I/II hastalığı) klinik deneylerde ve klinik uygulamada bir yön belirleyicilik sağlayacaktır. Subklonal anormal p53abn immün boyanması ayrıca, p53'ün subklonal tam kaybı veya aşırı ekspresyonu olan EK'lerin yaklaşık yarısının POLEmut olduğu ve bu nedenle olumsuz (p53abn) EK moleküler alt tipi yerine olumlu (POLEmut) bir EK moleküler alt tipi ile ilişkili olduğu için bir gösterge olabilir. Şu anda, klinik uygulamadaki tüm EK'ler için rutin POLE mutasyon testinin rolü hala belirsizdir ve devam eden klinik çalışmaların sonuçlarına bağlı olacaktır. Şu anda, POLE mutasyon testi için herhangi bir marker olabilecek belirteç mevcut değildir.

Erken evre POLE mutant ve p53abn miyometrial invazyon saptanmayanlarda adjuvan tedavi önerilmemiştir⁽⁴⁷⁾. Orta riskte adjuvan brakiterapinin lokal rekürrensleri azaltacağı ancak 60 yaş altı hastalarda göz ardı edilebileceği belirtilmiştir. Orta yüksek riskli grupta adjuvan brakiterapi, evre II ya da yaygın LVSI saptananlarda EBRT eklenmesini önermiştir⁽⁴⁷⁾ (**Tablo 3**). Yüksek riskli hastalarda KRT (kemoradyoterapi) veya KT (kemoterapi) tercih edilebileceği vurgulanmıştır. MMR-d olgularda KT'nin hastalısız sağ kalıma etkisi gösterilememiştir⁽⁴⁸⁾. POLE mutant ve MMR-d gibi immün yanıtı uyaran neoantijenlere sahip tümörlerde immün check point inhibitörleri, HRD (homologous recombination deficiency) saptanan p53 mutant tümörlerde PARP (poly-ADP-ribose polymerase) inhibitörleri metastatik ve rekürren endometrium kanserlerinde denenmektedir⁽⁴⁹⁾. İleri evre EK'nde PD-L1(programmed death ligand 1) inhibitörlerinin MMRd grupta hastalısız sağkalımı uzattığı gösterilmiştir⁽²³⁾. P53abn tümörlerde transtuzumabın kemoterapiye eklenmesi ile ileri evre/metastatik endometrium kanserinde sağkalıma katkı sağlanmıştır⁽⁴⁹⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10.
- (2) Creasman WT, Ali S, Mutch DG, Zaino RJ, Powell MA, Mannel RS, et al. Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. *Gynecol Oncol*. 2017; 145 (3): 519-25. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.017.
- (3) Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31: 12.
- (4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Uterine neoplasms, 2021. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473> (Accessed on June 12, 2021).
- (5) Cosgrove CM, Barrington D, Backes FJ. Impact of Molecular Classification on Treatment Paradigms in Uterine Cancers. *Curr Oncol Rep* 2021; 23: 75.
- (6) Batista TP, Cavalcanti CL, Tejo AA, Bezerra AL. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1367.
- (7) SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 393.
- (8) León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, McAlpine JN, McConEKhy M, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol*. 2020; 250 (3): 312-22. doi: 10.1002/path.5373.
- (9) Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, et al. A clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer? Impact of lymphovascular space invasion. *Br J Cancer* 2014; 110: 2640.
- (10) Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67.
- (11) Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, et al. TCGA molEKular groups of endometrial cancer: Pooled data about prognosis. *Gynecol Oncol* 2019; 155: 374.
- (12) Travaglino A, Raffone A, Stradella C, et al. Impact of endometrial carcinoma histotype on the prognostic value of the TCGA molecular subgroups. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 301: 1355.
- (13) Talhouk A, McConEKhy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015; 113: 299.
- (14) Sarıçoban CT, İlvan Ş. Endometrium kanserinde moleküler sınıflama-patolog gözüyle. Ünal O. (ed.), *Hereditör Jinekolojik Kanserler ve Moleküler Patolojinin Prognoz ve Tedavideki Rolü*. 1.Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022, p18-22.
- (15) Concin N, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int.j.gynecol. cancer* 2020; 0: 12-39 doi: 10.11.36/ijgc-2020 002230.
- (16) Abdulfatah E, Wakeling E, Sakr S, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: Towards early personalized patient management. *Gynecol Oncol* 2019; 154: 467.
- (17) WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Female Genital Tumours, 5th ed, IARC, 2020. Vol 4.*
- (18) Talhouk A, McConEKhy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017; 123: 802.
- (19) Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, Carotenuto C, Guida M, Mollo A, et al. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*.2020; 157 (1): 252-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.008.
- (20) León-Castillo A, Britton H, McConEKhy MK, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2020; 250: 323.

- (21) McConEKhy MK, Talhouk A, Leung S, et al. Endometrial Carcinomas with POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 2865.
- (22) Stasenکو M, Tunnage I, Ashley CW, et al. Clinical outcomes of patients with POLE mutated endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2020; 156: 194.
- (23) McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, et al. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. *Cancer* 2021; 127: 2409.
- (24) van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, et al. PORTEK-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 2002.
- (25) Tailored adjuvant therapy in POLE-mutated and p53-wildtype early stage endometrial cancer (TAPER), 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04705649> (Accessed on June 14, 2021).
- (26) McConEKhy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 306.
- (27) Reijnen C, Küsters-Vandeveldel HVN, Prinsen CF, et al. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019; 154: 124.
- (28) McConEKhy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 306.
- (29) Kurnit KC, Kim GN, Fellman BM, Urbauer DL, Mills GB, Zhang W, et al. CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade, early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Mod Pathol*. 2017; 30 (7): 1032-41. doi: 10.1038/modpathol.2017.15.
- (30) Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, Carotenuoto C, Guida M, Mollo A, et al. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2020; 157 (1): 252-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.008.
- (31) León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, McAlpine JN, McConEKhy M, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol*. 2020; 250 (3): 312-22. doi: 10.1002/path.5373.
- (32) de Jonge MM, Auguste A, van Wijk LM, et al. Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 1087.
- (33) Leslie KK, Filiaci VL, Mallen AR, et al. Mutated p53 portends improvement in outcomes when bevacizumab is combined with chemotherapy in advanced/recurrent endometrial cancer: An NRG Oncology study. *Gynecol Oncol* 2021; 161: 113.
- (34) Rubinstein MM, Dickinson S, Narayan P, et al. Bevacizumab in advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021; 161: 720.
- (35) Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2981.
- (36) León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular Classification of the PORTEK-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3388.
- (37) Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 3928.
- (38) de Jonge MM, de Kroon CD, Jenner DJ, et al. Endometrial Cancer Risk in Women With Germline BRCA1 or BRCA2 Mutations: Multicenter Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113: 1203.
- (39) Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31: 12.

- (40) Imboden S, Nastic D, Ghaderi M, et al. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021; 162: 394.
- (41) Abdulfatah E, Wakeling E, Sakr S, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: Towards early personalized patient management. *Gynecol Oncol* 2019; 154: 467.
- (42) Lucas E, Chen H, Molberg K, et al. Mismatch Repair Protein Expression in Endometrioid Intraepithelial Neoplasia/Atypical Hyperplasia: Should We Screen for Lynch Syndrome in Precancerous Lesions? *Int J Gynecol Pathol* 2019; 38: 533.
- (43) Russo M, Broach J, Sheldon K, et al. Clonal evolution in paired endometrial intraepithelial neoplasia/atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2017; 67: 69.
- (44) McCluggage WG, Colgan TJ, Duggan MA, et al. *Endometrial Cancer Histopathology Reporting Guide*. Sydney: International Collaboration on Cancer Reporting, 2017. <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/female-reproductive-organs/endometrial-cancer>.
- (45) PORTEK-4a: Molecular Profile-based Versus Standard Adjuvant Radiotherapy in Endometrial Cancer (PORTEK-4a). *ClinicalTrials.gov*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03469674> (Accessed on May 14, 2020).
- (46) León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular Classification of the PORTEK-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3388.
- (47) Aykanat Y, Demirkıran F. Endometrium kanserinde moleküler sınıflama-klinisyen gözüyle. Ünal O. (ed.), *Hereditör Jinekolojik Kanseler ve Moleküler Patolojinin Prognoz ve Tedavideki Rolü*. 1.Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022, p. 23-7.
- (48) Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31 (1): 12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
- (49) Post CCB, Westermann AM, Bosse T, Creutzberg CL, Kroep JR. PARP and PD-1/PD-L1 checkpoint inhibition in recurrent or metastatic endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020; 152: 102973. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102973.



ERKEN VE İLERİ EVRE ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Dr. Hüsnü Görge⁽¹⁾

(1) Acıbadem Fulya Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji

Özet:

Endometrium kanserli hastaların önemli bir bölümü erken evrede tanı konulmakta olup temel tedavi yaklaşımı hastanın yaşı, fertilitate isteği, tümörün histolojisi ve son yıllarda ön plana çıkan moleküler sınıflamaya göre tedavi başta minimal invazif girişimler, laparoskopik ve robotik cerrahiler oluşturmaktadır. Endometrium kanserleri cerrahi olarak evrenmektedir. İleri evre endometrium kanserleri FIGO evre III ve IV olup hastaların yaklaşık % 16'sını oluşturur. Preoperatif olarak değerlendirilen ve ileri evre endometrium kanseri olan olgular cerrahiye uygunsuz over kanserlerinde olduğu gibi sitoreduktif cerrahi yapılır. Daha sonra radyoterapi, kemoterapi, hormon tedavisi adjuvan olarak uygulanır.

Abstract:

A significant portion of endometrial cancer patients are diagnosed at an early stage, and the basic treatment approach consists of minimally invasive interventions, laparoscopic and robotic surgeries, based on the patient's age, fertility desire, tumor histology and the molecular classification that has come to the fore in recent years. Endometrial cancers are staged surgically. Advanced stage endometrial cancers are FIGO stages III and IV and constitute approximately 16% of patients. If cases with advanced stage endometrial cancer are evaluated preoperatively and are suitable for surgery, cytoreductive surgery is performed, as in ovarian cancers. Then radiotherapy, chemotherapy and hormone therapy are applied as adjuvants.

Giriş

Son zamanlarda görülme sıklığı artan endometrium kanserli hastaların önemli bir bölümü erken evrede tanı konulmakta olup temel tedavi yaklaşımı hastanın yaşı, fertilitate isteği, tümörün histolojisi ve son yıllarda ön plana çıkan moleküler sınıflamaya göre tedavi başta minimal invazif girişimler, laparoskopik ve robotik cerrahiler oluşturmaktadır. Endometrium kanserli hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları % 75'leri geçmektedir. Erken evrede sağ kalım daha da yüksektir⁽¹⁾. Sağkalımı artırmak için risk gruplarını daha doğru belirleyerek cerrahi ve adjuvan tedavilerin düzenlenmesi gerekmektedir.

Endometrium kanserlerinin % 80'ni endometrioid adenokanserdir. Non-endometrioid olanların % 10 seröz, % 4'ü berrak hücreli kanserlerdir. Diğer histolojik

tiplerin görülme sıklığı çok azdır. Endometrium kanserleri cerrahi olarak evrenmektedir. İleri evre endometrium kanserleri FIGO evre III ve IV olup hastaların yaklaşık % 16'sını oluşturur. Non-endometrioid olan seröz ve berrak hücreli tipler genellikle ileri evre kanserlere neden olurlar ve tedavileri epitelyal over kanserlerine yaklaşım gibidir⁽²⁾.

Tartışma

Erken Evre Endometrium Kanserlerinde Cerrahi Tedavi:

Erken evre (Evre I-II) endometrioid endometrium kanserleri heterojen bir grup olup risk faktörlerine göre tedavi etmek gerekir. Prognuzu belirleyen bu risk faktörlerinden en önemlilerini myometrial invazyon, grade, tümör büyüklüğü ve lenfovasküler alan tutulumu (LVSI) oluşturmaktadır. Bu risk faktörlerinin görülme

derecesine göre lenf nodu tutulumu ve ektrauterin metastaz olasılığı artmaktadır.

Endometrium kanserlerinde cerrahi evrelemesi için sitolojik inceleme amacı ile batin yıkama sıvısı alınması, total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, bilateral pelvik-paraaortik lenfadenektomi ve yüksek riskli hastalarda omentektomiye içermektedir. Son yıllarda sadece batin sitoloji incelemesinin sağkalımı değiştirmediği için evrelemeden çıkarılmıştır. Evrelemeyi değiştirmese bile sitolojik sıvı alınması önerilmektedir. Randomize kontrollü bir çalışmada Evre I hastalarda modifiye radikal histerektomi (Piver-Rutledge sınıf II) ile standart ektrafasyal (Piver-Rutledge sınıf I) veya basit histerektomi arasında lokorejional kontrol ve survi açısından fark bulunmamıştır⁽³⁾.

Evre I hastalarda basit histerektomi yeterli iken Evre II hastalarda radikal histerektomi önerilmektedir. Ancak yapılan bir meta-analizde Evre II hastalarda basit histerektomi ve radikal histerektomi arasında survide herhangi bir fark bulunamamıştır⁽⁴⁾. Yeterli cerrahi evreleme yapılmamış yüksek riskli hastalarda yeniden evreleme cerrahisi yapılmalıdır.

Ektrauterin yayılım görülmeyen erken evre olgularda overlerin korunması için çalışmalar yapılmıştır⁽⁵⁻⁶⁾. Premenapozal Evre I hastalarda overlerin korunabileceği belirtilmiş, sağkalımda bir azalma tespit edilmemiştir. Ancak olgu sayılarının az olması nedeniyle daha geniş serilere ihtiyaç vardır. Premenapozal, genç (<45 yaş) , myometrial invazyon < %50 ve overler veya ektrauterin yayılım göstermeyen düşük gradeli endometrioid endometrial karsinom olgularda overleri korunabilir. Bu olgularda bilateral salpenjektomi yapılmalıdır. Genetik risk taşıyan hastalarada (BRCA mutasyonu, Lynch sendromu) bilateral salpingooferektomi yapılmalıdır.

Non-endometrioid (seröz, karsinosarkom, undifferentiated) hastalarda mutlaka omentektomi yapılmalıdır. Endometrioid tip olan endometrium kanserlerinde uterus dışına yayılım olan, derin myometrial invazyon görülen ve G3 olgularda omentektomi cerrahi evreleme eklenmelidir⁽⁷⁾.

Operasyon tipi olarak günümüzde genellikle Laparoskopik veya Robotik yaklaşım yapılmaktadır. Ancak laparotomi (midline, pfannenstiel veya mini-laparotomi) ile endometrium kanseri cerrahisi yapılabilir. Günümüzde cerrahi avantajlarından dolayı minimal invazif girişim tercih edilmektedir. Minimal invazif girişim ve açık cerrahiye karşılaştıran çalışmalarda survi açısından bir fark bulunmamıştır. Ancak minimal invazif girişim sırasında tümör yayılmasını önlemek gere-

kir. Torba içinde dahi olsa morselasyon yapılmamalıdır. Vaginal yoldan uterus çıkarılması sırasında da uterusun bütünlüğü korunmalıdır. Aksi taktirde mini laparotomi ile çıkarılmalıdır⁽⁸⁾.

Endometrium kanserlerinde lenfatik yayılım pelvik ve paraaortik lenf nodlarına olmaktadır. Serviks kanserindeki gibi sıralı tutulum olmamakta direkt paraaortik lenf tutulumu görülebilmektedir. Lenfadenektomi ile yüksek riskli hastalar belirlenmekte olup adjuvan tedaviler uygulanmaktadır. Bu amaçla standart olarak pelvik lenfadenektomi (eksternal iliak, internal iliak, obturator ve common iliak nodlar) ve paraaortik lenfadenektomi yapılır. 2016 yılından itibaren Sentinel Lenf Nodu (SLN) biopsisi uygulamaya girmiştir. Uygun yapılan SLN evrelemede patolojik olarak negatif ise pNO olarak kabul edilir. SLN uygulaması ile prognoz değişmezken, lenfadenektomiye bağlı cerrahi ve postoperatif lenfödem gibi morbidite azalmıştır⁽⁹⁾.

Fertilitesini korumak isteyen Evre IA Grade I hastalarda konservatif yaklaşım uygulanabilir. Hastalara mutlaka detaylı bilgi verilmeli, bu uygulamanın standart bir yaklaşım olmadiği anlatılmalıdır. Myometrial invazyon ve servikal tutulumu ekarte etmek için uzman tarafından ultrasonografi ve MR ile değerlendirilmelidir. Progestin tedavisi başlanmadan önce histeroskopik tümör rezeksiyonu önerilmektedir. Takip sırasında 3-6 ay ara ile endometrial biopsi ile hastalık değerlendirilir. Fertlitesini tamamlayan hastalar, 6-12 aylık progestin tedavine rağmen endometrial kanser bulgusu devam eden hastalar veya hastalığın progresyon göstermesi halinde Total Histerektomi ve cerrahi evreleme yapılmalıdır⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Evre II endometrium kanseri ektrauterin tutulum olmadan servikal stromal invazyon olmasıdır. Bu olgularda serviks kanseri benzeri radikal histerektomi, pelvik ve renal seviyeye kadar paraaortik lenfadenektomi yapılmalıdır. Preoperatif olarak tespit edilemeyen ve basit histerektomi yapılan olgular parametrial metastaz oranları arttığı için postoperatif pelvik radyoterapi yapılmalıdır.

İleri Evre Endometrium Kanserlerinde Cerrahi Tedavi:

Endometrium kanserlerinin Evre III ve IV ileri evre olarak değerlendirilir. Preoperatif olarak hasta multidisipliner olarak değerlendirilir. İleri evre olgularda uterus serozası, adneksler, pelvik veya paraaortik lenf metastazı, parametrium ve vagen metastazı veya uzak organ metastazları görülmektedir. Endometrium kanseri hastalarının tanı konulduğu zaman yaklaşık % 16'sı

ileri evrededir. Seröz ve berrak hücreli endometrium kanserleri agresiftir ve genellikle ileri evrede görülür⁽¹²⁾.

Preoperatif olarak değerlendirilen ve ileri evre endometrium kanseri olan olgular cerrahiye uygunsa over kanserlerinde olduğu gibi sitoreduktif cerrahi yapılıır. Daha sonra radyoterapi, kemoterapi, hormon tedavisi adjuvan olarak uygulanır⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Optimal sitoreduksiyon için sitoloji için batın yıkama sıvısı alınması, ekstrasfyal total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, tüm batının eksplorasyonu, pelvik ve paraaortik şüpheli büyümüş lenf nodları çıkarılması, omentektomi ve batında bulunan tüm metastazların çıkarılması gerekmektedir. Sistemik pelvik ve paraaortik lenf nodları tedavisi katkı sağlamadığı için

yapılmaz. Cerrahi uygun olmayan olgularda primer olarak sistemik tedavi yapılır. Lokal yayılım gösteren ve cerrahi olarak rezeke edilemeyecek olgulara radyoterapi ve neoadjuvan kemoterapi uygulanır⁽¹⁵⁾.

Endometrium kanseri primer tedavisinden sonra görülen rekürrenslerde multi-disipliner yaklaşım önemlidir. Rekürrensler lokal / rejional, izole uzak veya disemine hastalık olarak görülür. Genellikle radyoterapi (EBRT ve Brakiterapi) ve kemoterapi uygulanmaktadır. Soliter vaginal kuff tümörlerinde veya izole uzak metastazlarda mümkünse cerrahi rezeksiyon önerilir. Daha önce radyoterapi görmüş hastalarda cerrahi eksplorasyon ve radikal rezeksiyon önerilir. Cerrahi yapılan olgularda takiben kemoradyoterapi yapılır.

KAYNAKLAR

- (1) Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: results of the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2191-205.
- (2) Lu KH, Broaddus RR. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19; 383(21): 2053-2064.
- (3) Signorelli M: Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the IL-IADE randomized study *Ann Surg Oncol*. 2009 Dec; 16(12): 3431-41.
- (4) Liu T, Tu H, Li Y, et al. Impact of radical hysterectomy versus simple hysterectomy on survival of patients with stage 2 endometrial cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 2933-42.
- (5) Gu H, Li J, Gu Y, 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: 77-84.
- (6) Lyu T, Guo L, Chen X, et al. Ovarian preservation for premenopausal women with early-stage endometrial cancer: a Chinese retrospective study. *J Int Med Res* 2019; 47: 2492-8.)
- (7) Kaban A, Topuz S, Erdem B, et al. Is omentectomy necessary for non-endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2018; 83: 482-6.
- (8) Uwins C et all Laparoscopic and Robotic Surgery for Endometrial and Cervical Cancer. *J. Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021 Sep; 33(9): e372-e382.
- (9) Bogani G, Murgia F, Ditto A, et al. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2019; 153: 676-83.
- (10) Chae SH, Shim S-H, Lee SJ, et al. Pregnancy and oncologic outcomes after fertility-sparing management for early stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 77-85.
- (11) Kim SR, van der Zanden C, Ikiz H, et al. Fertility-sparing management using progestin for young women with endometrial cancer from a population-based study. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40: 328-33.
- (12) Concin N, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31: 12-39.
- (13) Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010; 118: 14-18.
- (14) Solmaz U, Mat E, Dereli ML, et al. Stage-III and -IV endometrial cancer: a single oncology centre review of 104 cases. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36: 81-6.
- (15) Bogani G, Ditto A, Maggiore ULR, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for unresectable stage IVb serous endometrial cancer. *Tumori* 2019; 105: 92-7.



ENDOMETRİUM KANSERİNDE SENTİNEL LENF NOD ÖRNEKLEMESİ

Dr. Fuat Demirci⁽¹⁾

(1) Ataşehir Acıbadem Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji

Özet:

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen genital organ kanseridir ve ölüm nedenleri arasında 6. Sırayı almaktadır. İki tipe ayrılır. Olguların % 75'ini oluşturan Tip 1 tümörler görece iyi seyirli tümörlerdir. Zeminde karşılanmamış östrojen aktivitesi vardır ve perimenopozal dönemde görülürler. Tip 2 erken dönemde tubal yolla direkt ve lenf yoluyla invazyon yapan az diferansiye, yüksek riskli agresif tümörlerdir. Üçte ikisinde tanı konulduğunda tümör uterus dışında yayılım gösterir. Endometrium kanserinde konvansiyonel tedavi standart histerektomi+ bilateral salpingooferektomi, pelvik-paraaortik lenfadenektomi ve omentektomi kapsayan tam bir evreleme operasyonudur. Sistematik lenfadenektominin terapötik etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır. Lenfadenektomi operasyon süresini uzatmakla kalmaz, ciddi kanama ve yaralanma gibi komplikasyonların yanında, lenfokist oluşumu, lenf ödem gelişimi ve şilöz drenaj gibi morbiditelere de neden olur. Sentinel lenf nodu örnekleme (SLNÖ) hem bu komplikasyonları önlemek hem de morbiditeyi azaltmak için geliştirilen minimal invaziv bir cerrahi yaklaşımdır.

Abstract:

Endometrial cancer is the most common genital organ cancer in developed countries and is the 6th cause of death. Two types are distinguished. Type I tumors are tumors with a relatively good course, accounting for 75% of the cases. There is unopposed estrogenic activity in perimenopausal periods. Type 2 are poorly differentiated, highly aggressive tumors that invade directly via the tubal route and via the lymph in the early stages. In two-thirds of cases spreads outer part of the uterus. Conventional treatment for endometrial cancer is a complete staging operation including standard hysterectomy + bilateral salpingo-oophorectomy, pelvic-para-aortic lymphadenectomy and omentectomy. The therapeutic effect of systematic lymphadenectomy could not be aproved. Lymphadenectomy causes complications such as prolonged operation time, serious bleeding and injury, as well as morbidities such as lymphocyst formation, lymphedema and chylous drainage. Sentinel lymph node sampling (SLNS) is a minimally invasive surgical treatment to reduce both these complications and morbidity.

Giriş

Endometrium kanseri kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanserdir. İki tipi vardır. Tip 1 karşılanmamış östrojen etkisine bağlıdır. Bu olgular perimenopozal daha genç kadınlardır. Olguların % 75'i tip 1 olarak kabul edilmekte olup, karşılanmamış östrojen maruziyetine bağlı, daha çok genç, perimenopozal kadınlarda görülmektedir. Endometrium kanserlerinin % 25'ini

oluşturan tip 2 kanserler ise östrojenden bağımsız olarak daha çok postmenopozal, ileri yaş hasta grubunu etkileyen, atrofik endometrium zemininde gelişen kötü prognozlu tümörlerdir. Tip 2 kanserlerde % 80 oranında kötü prognoz göstergesi olan P53 ve P27 gen bozuklukları izlenmektedir.

Endometrium kanseri hastaların % 90'ında erken evrede saptanabilmektedir. Tip 1 kanserlerde lenf nodu

yayılımı % 10-15 iken, tip 2 endometrium kanserinde nodal yayılım % 40 oranında izlenebilir. Endometrium kanserlerde, lenfadenektomi sınırlarını tümörün histopatolojik özellikleri belirlemektedir. Tümörün özelliğine göre bazı hastalara histerektomi ve bilateral salpingooferektomiye lenfadenektomi eklenmezken diğer gruba pelvik ve sol renal ven altına kadar paraaortik lenf nod diseksiyonu yapılmaktadır^(1,2). Operasyon sonrası tedavi planlanmasında yaş, histolojik tip ve miyometrial invazyon gibi risk faktörleri önemlidir. Ancak, en önemli risk faktörü lenf nodu metastazının varlığıdır. Çalışmalar, endometrium kanserlerde lenf nodu metastazı varlığının 5 yıllık sağkalımı olumsuz etkilediğini ve önemli faktör olduğunu göstermiştir⁽³⁾.

Son yıllarda endometriyum kanserinde SLNÖ ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve birçok meta-analizde etkinliği araştırılmıştır. Erken evre düşük riskli grupta az sayıda (% 15-20) hastada prognoz kötü olmaktadır. Sentinel lenf nod örnekleme ve moleküler sınıflama ile bu grup hastalar da yakalanmakta ve tedavi edilmektedir. Yöntem günümüzde uluslararası dernek kılavuzlarına girmiştir.

Tartışma

Endometrium kanserli hastalara sıklıkla eşlik eden diyabet, hipertansiyon ve obezite lenf diseksiyonunu zorlaştırmakta, morbidite ve komplikasyonları artırmaktadır. Endometrium kanserli hastalarda yapılan lenfadenektomi sonrası lenfödem sıklığı çalışmalarda % 10-40 arasındadır. Sentinel lenf nod örnekleme komplikasyonları azaltan, hızlı, basit, hastanede kalışı azaltan, minimal invaziv bir yöntemdir.

Ayrıca, SLNÖ düşük riskli hastaların % 5'inde, orta riskli hastaların % 12'sinde ve yüksek riskli endometrium kanserli hastalarının % 30'unda, ultrastaging yapıldığında, hastalığın gerçekte daha yüksek bir evrede olduğunu gösterir. SLÖ'de konvansiyonel histopatolojiyle teşhis edilemeyen metastazların % 43'ü histokimyasal boyamaların kullanıldığı ultrastaging yöntemi tespit edilmektedir. Sonuç olarak SLNÖ ve ultrastaging önemli oranda bir hasta grubuna adjuvan tedavi olanağı sunulmaktadır⁽⁴⁾.

Endometrium kanserinde SLNÖ'nde üç farklı yöntem kullanılmaktadır.

1. Radyoaktif İzotop Yöntemi: Teknesyum-99 uterus içine enjekte edilir. Lenf kanallarından sentinel lenf nodlara ulaşır. Operasyon sırasında bir tarama cihazı (gama prob) kullanılarak sentinel nodlar belirlenir. Yarılanma ömrü 6 saattir. Bu yöntem her hastaya uygulanamaz ve gerekli ekipman her hastanede yoktur.

2. Mavi Boya Yöntemi: İzosülfan mavisi benzer şekilde servikse enjekte edilir. Lenf nodları maviye boyanır. Bu yöntemin etkinliği diğer yöntemlere göre daha azdır. Endometrium kanserinde SLN haritalamada mavi boyanın tek başına kullanımı lenfatik zincir çevresindeki fazla miktardaki yağ dokusu nedeniyle boyanın görülme zorluğu nedeniyle önerilmemektedir.

3. İndosiyanın Yeşili (ICG/ISY): İndosiyanın yeşili suda çözünebilir ve plazma proteinlerine yüksek afinite göstererek bağlanan trikarbosiyanın boyasıdır ve spektrumun kıvılcığı bölümünde 830 nm dalga boyunda floresan vermektedir. Canlı dokulara derinden nüfuz etmesi ve canlı dokuların biyokimyasal karakteristikleri ile uyumlu olması ve yöntemin laparoskopik sistemlere entegre edilebilmesi nedeniyle SLNÖ'nde en çok tercih edilen yöntemdir. Avantajlarından biri de BMI 30 üzeri olan hastalarda daha iyi sonuç vermektedir^(3,4,5). ISY aynı zamanda cerrahide doku kanlanmasını ve cerrah sınırı belirlemede de kullanılır.

Ayrıca bu yöntemler birleştirilerek kombine yöntemler geliştirilmiştir. İzosülfan mavisi ile radyoaktif izotop ve ISY ve radyoaktif izotop birlikte kullanılmıştır.

Sentinel lenf nod belirlemek için kullanılan materyalin uygulandığı yer ve tekniği konusunda da bir çeşitlilik söz konusudur.

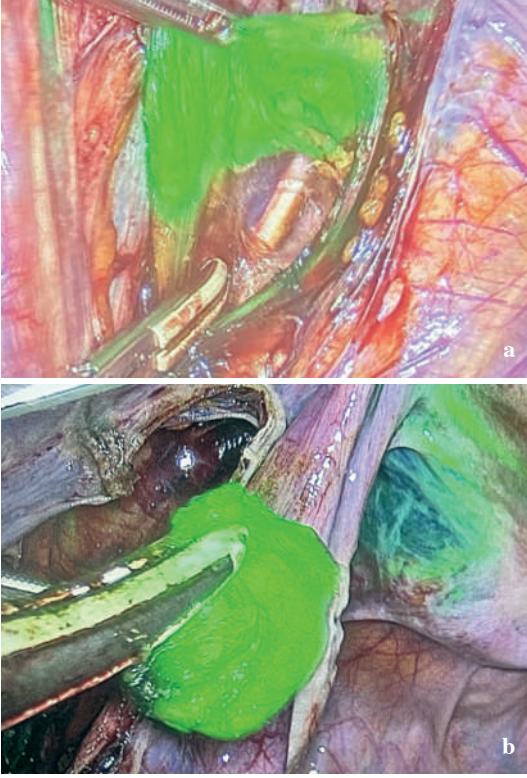
Genellikle 3 teknik kullanılmaktadır^(2,6,7,8):

1. Servikal enjeksiyon. Serviksin yüzeyine ve derine enjeksiyon
2. Histeroskopi eşliğinde yapılan endometriyal peritümöral enjeksiyon
3. Ultrason eşliğinde transvajinal miyometriyal/subserozal enjeksiyondur

Sentinel lenf nod örneklemesinde en sık kullanılan materyal ISY, yol ise servikal enjeksiyondur. SLN belirleme oranları % 70-100 arasında değişir. İlki başarısız olursa tekrar enjeksiyon SLNÖ başarısını % 73'ten % 95'e çıkarmaktadır⁽⁹⁾.

İndosiyanın yeşili genellikle serviksin saat 3 ve 9 hizasına 1-2 mm yüzeysel alana 1 ml ve 1-2 cm derinliğe 1 ml olmak üzere ikişer ml yapılır. Her iki yana toplam 4 ml yapılır. Serviksin 4 kadranına yapılan uygulama da vardır. (**Resim 1**)'de ISY uygulamasında kıvılcığı ışık altında sentinel lenf nodu görülmektedir.

Sentinel lenf nod örneklemesinde deneyim arttıkça belirleme oranı da artmaktadır. 2014 yılında NCCN, belirleme oranını artırmak için bir algoritma düzenlemiştir. Bu algoritmaya uyulması ile beraber SLN saptama oranları artmıştır⁽¹⁰⁾.



Resim 1. Obturator alanda sentinel lenf nodu ve laparoskopik ile alınması (Dr. F. Demirci arşivi)

- Cerrahin deneyimi ve tekniğin detaylarına özen gösterilmesi
- Materyalin yüzeysel ve derin uygulanması,
- Peritoneal kavitenin tam olarak incelenmesi
- Sentinel lenf nod incelemesine retroperitoneal boşlukların değerlendirilmesi ile başlanması, lenfatik drenaj yolunun tam olarak izlenmesi ve en proksimalindeki lenf nodunun çıkarılması,
- Sentinel lenf nod incelemesinden bağımsız olarak, şüpheli görülen lenf nodlarının eksize edilmesi, belli olgularda intraoperatif frozen incelemesi ile gerekirse paraaortik lenfadenektomi uygulanması (Sentinel lenflere rutin frozen section yapılması düşük sensitivite, yüksek maliyet ve ultrastagingde başarısızlığa yol açma nedeniyle önerilmez),
- Sentinel lenf nod örneklemede başarısız olunan tarafa pelvik lenfadenektomi uygulanması,
- Histopatolojik incelemede seri kesitlerin alınması ve immunohistokimyasal boyamalarla ultrastaging yapılması yöntemin başarısını artırmaktadır

Ultrastaging incelemede lenf nod kesitlerinin ekmek dilimi gibi yapılması metastaz saptamada en etkili yol bulunmuştur.

Amerikan Jinekolojik Onkoloji Derneği 2017’de bir konsensusua varmış ve düşük ve orta riskli gruplarda SLNÖ yapılmasını tavsiye etmiştir. Dernek yüksek riskli grupta da yöntemi uygulanabilir olarak görmektedir. Ancak, güvenlik ve etkinlik konusunda daha fazla bilgiye ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır.

2020’de Moloney ve ark⁽¹¹⁾ 16 ülkeden 35 yetkin jinekolojik onkolog ile SLNÖ’nde yapılması gereken zorunlu girişimleri standardize etmişlerdir.

Buna göre SLNÖ’nde şunlar yapılmalıdır:

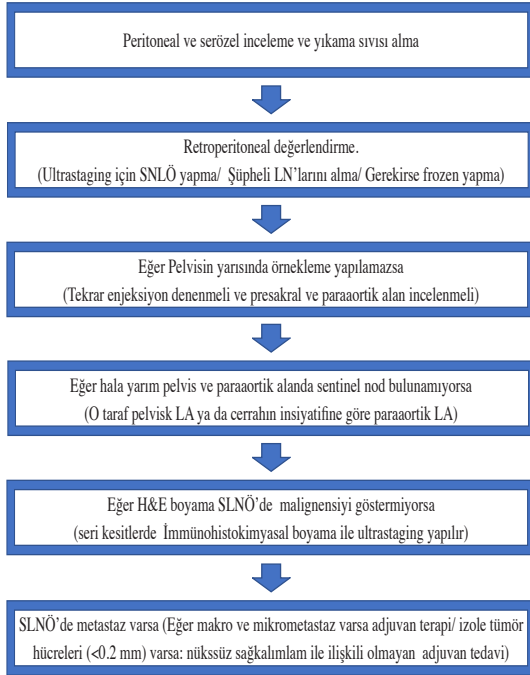
- Materyal: İndosyanin yeşili olmalı
- Enjeksiyon yeri: serviks 2 ya da 4 kadran olmalı
- Teknik: servikse yapılmalı (endometriuma uzanmamalı)
- İğne kalınlığı: 20-25 Gauge olmalı
- Pelvis: Tam olarak gözden geçirilmeli
- Sentinel lenf nodu bulunamazsa
 - o Bir süre daha beklemek için diğer yarı-pelvis geçilmeli
 - o Bulunmazsa presakral ve paraaortik alan kontrol edilmeli
 - o Olmazsa tekrar enjeksiyon yapılmalı.
 - o Başarılı olunmazsa o yarı-pelviste lenfadenektomi yapılmalı
- Uterin manipülatör: Enjeksiyon sonrası uygulanmalı
- Sentinel örneklemede en proksimal olan tek ya da ona bitişik olan nodla birlikte alınmalı
- Disseksiyon: Kunt ve enerji modaliteleri kullanarak yapılmalı
- Ekternal iliak, internal iliak, üreter, oblitere umbilikal arter, paravezikal boşluk görülmeli
- Sentinel lenf nodu ezilmemeli ve batın dışına bir torba içinde alınmalı
- Sentinel lenf noduna ultrastaging uygulanmalı

Chiu ve ark⁽¹²⁾ 2022’de NCCN kılavuzunu modifiye ederek bir algoritma önermişlerdir (**Şekil 1**).

Gelişmiş teknik ve uygulamalara karşın az oranda da olsa SLNÖ’nde başarısızlık olmaktadır. Başarısızlık nedenlerinden biri lenf kanallarındaki tıkanıklıktır.

Cochrane derlemesinde SLNÖ’nde kullanılan yöntemler karşılaştırılmış, 33 çalışmada 2237 hasta değerlendirilmiş. 11 çalışma yalnızca mavi boya kullanmış,

4 çalışma yalnızca Teknesyum-99, 12 çalışmada ISY ve Teknesyum 99 kombine edilmiş, 9 çalışma ISY ve kızılötesi immüno Floresan ışın kullanılmış. Bir çalışmada ise ISY ve Teknesyum-99 birlikte kullanılmıştır. Tanı koyduruculuk oranı mavi boyada % 95, ISY'de % 92.5 ve ISY ve Teknesyum-99 kombinasyonunda % 100'le en fazla bulunmuştur⁽¹³⁾.



Şekil 1. Sentinel lenf nod örneklemede modifiye edilmiş algoritma

Raffone ve ark⁽¹⁴⁾ endometrium kanserli hastalarda pelvisin her iki tarafında en az bir sentinel lenf nodunu bulamamayı başarısızlık kriteri olarak almışlar ve bunu etkileyen faktörleri bir sistematik meta analizde değerlendirmişlerdir. İndosyanin yeşili servikal enjeksiyonu kullanılarak SLNÖ'si yapılan 2016-2020 yılları arasında yayınlanan toplam 1345 erken evre hastayı içeren altı çalışma belirlediler. İleri evre hastalık, 3 ml'den daha az ISY dozu, büyümüş lenf düğümleri ve lenf düğümü tutulumunu başarısızlıkta anlamlı faktörler olarak buldular. Vücut kitle indeksinin 30 kg/m² üzerinde olması, menopoz, adenomyozis, geçirilmiş pelvis cerrahi, adezyonlar, derin myometrial invazyon, Grade 3 tümör, histolojik tip ve lenfovasküler boşluk invazyonu gibi diğer faktörler anlamlı bulunmamışlardır.

Sentinel lenf nodunda histokimyasal boyamalarda 2 mm ve üzeri makrometastaz, 0.2-2mm arası mikrometastaz, 0.2 mm ve altı izole tümör hücreleri diye sınıflandırılır (İTH). Mikro ve makrometastazda teda-

vi yaklaşımı nettir. Hastaların % 3-10'unu oluşturan İTH grubunun yönetimi belirsizliğini korumaktadır ve yoğun bir tartışma yaşanmaktadır. Bunun nedeni net yönetim kılavuzlarının olmamasıdır ve histopatolojik tanıda standardizasyon eksikliğidir. Yeni çalışmalardan daha fazlasını öğrenene kadar, hasta bazında lenfovasküler invazyon, grade, tümör boyutu, yıkama, yaş ve komorbiditeler dikkate alınarak tedavi planlanmalıdır.

Elli beş adet endometrium kanserli hastada SLN saptanmasını inceleyen bir çalışmada SLN saptama oranı % 81, bilateral pelvis SLN oranı % 50, paraaortik lenf nodu belirleme oranı da % 17 olarak bulunmuş olup, SLN sensitivitesi de % 96 olarak bildirilmiştir⁽¹³⁾. Barlin ve ark.'nın 2012'de cerrahi deneyimin artması ile sensitivitenin % 98'lere çıkabileceğini belirtmiştir⁽¹⁵⁾. Bodurtha ve ark⁽¹³⁾ endometrioid kanser dışı histoloji ve tümörün grade'inin SLN belirleme üzerine etkili olan faktörler arasında olmadığını göstermiştir.

Sentinel lenf nod örnekleme endometrium kanserinde prognoza olan etkisi konusunda literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Fakat SLNÖ ile metastatik lenf nodu saptama oranlarının arttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Raimond ve ark⁽¹⁶⁾ SLNÖ total lenfadenektomi yapılan hastalarda sadece total lenfadenektomi yapılan hastalara oranla metastatik lenf nodu sayılarının 3 kat arttığını ve adjuvan tedavi kullanımının arttığını göstermişlerdir. How ve ark⁽¹⁷⁾ SLN incelemesi ve total lenfadenektomi yapılan, endometrioid tip endometrium kanserli hastaları sadece total lenfadenektomi yapılan aynı histolojik yapıda hastalar ile rekürrens gelişimi açısından karşılaştırmış ve sonuç olarak SLN incelemesi yapılan hasta grubunda, pelvis duvar nükslerinin yaklaşık 2.5 kat daha az görüldüğünü saptamış olmasına rağmen, her iki grup arasında nüksüz sağkalım rakamları arasında fark bulunmamıştır. Başka bir çalışmada miyometriyal invazyonu % 50'nin altında olan endometrioid endometrium kanserli hastalarda Mayo Klinik'te rutin lenfadenektomi yapılmış, Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nde ise SLNÖ yapılmıştır⁽¹⁸⁾. Hastaların demografik özelliklerinde farklılıklar olmakla birlikte pelvis lenf nodu metastazı saptama sıklığı SLNÖ yapılan grupta daha yüksek bulunmuştur (% 2,6 vs % 5,1). İki grup arasında 3 yıllık hastalıksız sağkalım arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç miyometriyal invazyonu % 50 altındaki endometrioid endometrium kanserinde SLNÖ için önemli bir kaynak olmuştur⁽¹⁹⁾.

Sentinel lenf nod örnekleme yapılan düşük-orta risk endometrium kanserli hastaların onkoloji sonuçlarında (sağkalım, rekürrens) total lenfadenektomi

yapılan gruba göre bir fark olmadığı görülmektedir^(18, 19). Endometrium kanseri daha önce de belirtildiği gibi prognostik faktörleri ve metastatik potansiyelleri çok farklı alt gruplardan oluşmaktadır. Düşük risk endometrioid kanser, yüksek risk endometrioid kanser, seröz endometrium kanseri ve karsinosarkom bu alt grupları oluşturur.

Sentinel lenf nod örneklemesinin endometrium kanserinde kullanımı ile beraber lenf metastazı bulunma ve adjuvan tedavi verilme sıklığı da artmış görülmektedir.

Sentinel lenf nod örneklemesinde endometrium kanserlerinde bir diğer problem adjuvan tedavinin belirlenmesidir⁽²⁰⁾. Sentinel lenf nod örnekleme pelvik bölgede belirlenen hastalarda adjuvan tedavi olarak pelvik radyoterapi genellikle seçilmektedir. Fakat pelvik lenf nodu pozitifliği olan hasta gruplarının yaklaşık yarısında paraaortik lenf nodları da tümör ile tutulu olabilmektedir. Bu hastalarda paraaortik radyoterapinin de tedaviye eklenmesi tartışma konusudur⁽¹⁹⁾.

Ultrastaging yöntemi ile daha detaylı patolojik bilgi alınması bir grup hastada adjuvan tedaviyi belirlemede zorluklar ortaya çıkarmıştır. Makro ve mikro metastazlarda adjuvan tedavi verilirken, hastaların bir kısmında saptanan izole tümör hücrelerinde adjuvan tedavi verilip verilmemesi tartışmalıdır. Yeni çalışmalarla bu konuda da net yaklaşım ortaya çıkacaktır⁽²⁰⁾.

Sentinel lenf nod örneklemesinde en önemli sorun bu uygulamaların endometrium kanser alt gruplarında

sağkalıma etkisini gösteren randomize prospektif çalışmaların bulunmamasıdır. Şu an için düşük-orta risk endometrium kanseri grubu SLNÖ için en uygun alt grup olarak görülmektedir.

Yao ve ark⁽²¹⁾. 2023’de 7181 hastayı içeren yüksek riskli endometrium kanseri olan 492’sine SLNÖ ve 6689’una LND yapılan 4 çalışmanın metaanalizini yapmışlardır. İki grup arasında toplam sağkalım oranları arasında anlamlı fark bulunmamışlardır. Sentinel lenf nod örneklemesini yüksek riskli kanser cerrahisinde LND’na alternatif bir yöntem olarak önermişlerdir. Bu çalışmalara paralel yeni çalışmalar geldikçe günümüzde standart tedavide LND yapılan yüksek riskli kanser grubunda da SLNÖ daha fazla tercih edilecektir.

Sonuç:

Sentinel lenf nod örnekleme endometrium kanserine yaklaşımda bir devrim yapmıştır. Düşük ve orta risk endometrium kanseri cerrahisinde morbidite ve komplikasyonları azaltan, metastatik lenfleri daha iyi tespit eden ve adjuvan tedaviyi daha etkin hale getiren SLNÖ yöntemi, uluslararası dernek kılavuzlara giren, uygulaması kolay, minimal invaziv, yararı ve güvenliği kanıtlanmış bir yöntemdir. Günümüzde yüksek risk kanserlerde de kullanılmaya başlanmıştır ve çalışmalar umut vericidir. Verilerin artmasıyla gelecekte SLNÖ yüksek riskli hastalarda da standart haline gelecek bir yöntem olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Concin, N.; Matias-Guiu, X.; Vergote, I.; Cibula, D.; Mirza, M.R.; Marnitz, S.; Ledermann, J.; Bosse, T.; Chargari, C.; Fagotti, A.; et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2021, 31, 12-39.
- (2) National Comprehensive Cancer Network. *Uterine neoplasms2022; (Version 1.2022)*. Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (accessed on 10 September 2022).
- (3) Sinno, A.K.; Fader, A.N.; Roche, K.L.; Giuntoli, R.L., II; Tanner, E.J. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014, 134, 281-286.
- (4) Papadia, A.; Gasparri, M.L.; Buda, A.; Mueller, M.D. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Comparison of fluorescence dye with traditional radiocolloid and blue. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017, 143, 2039-2048.
- (5) Tanner, E.J.; Sinno, A.; Stone, R.L.; Levinson, K.L.; Long, K.C.; Fader, A.N. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2015, 138, 542-547.
- (6) Maramai, M.; Achillarre, M.; Aloisi, A.; Betella, I.; Bogliolo, S.; Garbi, A.; Maruccio, M.; Quattrale, C.; Aletti, G.; Mariani, A.; et al. Cervical re-injection of indocyanine green to improve sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2021, 162, 38-42.
- (7) Elisei, F.; Crivellaro, C.; Giuliani, D.; Dolci, C.; De Ponti, E.; Montanelli, L.; La Manna, M.; Guerra, L.; Arosio, M.; Landoni, C.; et al. Sentinel-node mapping in endometrial cancer patients: Comparing SPECT/CT, gamma-probe and dye. *Ann. Nucl. Med.* 2016, 31, 93-99.

- (8) Capozzi, V.A.; Valentina, C.; Giulio, S.; Alessandra, C.; Giulia, G.; Giulia, A.; Vito, C.; Roberto, B. Sentinel node mapping in endometrial cancer: Tips and tricks to improve bilateral detection rate. The sentitricks study, a monocentric experience. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2021, 60, 31-35.
- (9) Maramai, M.; Achilarrre, M.; Aloisi, A.; Betella, I.; Bogliolo, S.; Garbi, A.; Maruccio, M.; Quatrone, C.; Aletti, G.; Mariani, A.; et al. Cervical re-injection of indocyanine green to improve sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2021, 162, 38-42.
- (10) Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Uterine neoplasms, version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 248-280.
- (11) Moloney, K.; Janda, M.; Frumovitz, M.; Leitao, M.; Abu-Rustum, N.R.; Rossi, E.; Nicklin, J.L.; Plante, M.; Lecuru, F.R.; Buda, A.; et al. Development of a surgical competency assessment tool for sentinel lymph node dissection by minimally invasive surgery for endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2021, 31, 647-655.
- (12) Chiu, W.K.; Kwok, S.T.; Wang, Y.; Luk, H.M.; Chan, A.H.Y.; Tse, K.Y. Applications and Safety of Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 6462.
- (13) Bodurtha AJ, Fader AN, Tanner AJ. Sentinel lymph node assesment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 459-476.
- (14) Raffone A, Fanfani F, Raimondo D, Rovero G, Renzulli F, Travaglino A, De Laurentiis U, Santoro A, Zannoni GF, Casadio P, Scambia G, Seracchioli R, Mollo A Predictive factors of sentinel lymph node failed mapping in endometrial carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2023 Jun 5; 33 (6): 853-859.
- (15) Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 531-535.
- (16) Raimond E, Ballester M, Hudry D, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 506-511.
- (17) How J, Gauthier C, Abitbol J, et al. Impact of sentinel lymph node mapping on recurrence patterns in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 144: 503-509.
- (18) Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 394-399.
- (19) Holloway RW, Abu-Rustum N, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017; 146: 405-415.
- (20) Kim, C.; Soslow, R.A.; Park, K.; Barber, E.L.; Khoury-Collado, F.; Barlin, J.N.; Sonoda, Y.; Hensley, M.L.; Barakat, R.R.; Abu-Rustum, N.R. Pathologic Ultrastaging Improves Micrometastasis Detection in Sentinel Lymph Nodes During Endometrial Cancer Staging. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2013, 23, 964-970.
- (21) Yao H, Luo R, Tong R, Wei Y, Zheng K, Hu X. Impact of sentinel lymph node assessment on the outcomes of patients with advanced endometrial cancer: A meta-analysis. *Medicine* 2023; 102.



ENDOMETRİUM KANSERİNDE RADYOTERAPİ

Dr. Sedenay Oskeroğlu⁽¹⁾, Dr. Evrim Tezcanlı^(1,2)

(1) Acıbadem Ataşehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü

(2) Acıbadem Altunizade Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü

Özet:

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Primer tedavi total abdominal histerektomi-bilateral salpingo-ooferektomi +/- pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve gereken hastalarda adjuvan radyoterapi ve sistemik tedavidir. Adjuvan radyoterapi tedavinin önemli bir parçası olup, moleküler sınıflandırmanın prognostik risk gruplamasına eklenmesi ile endikasyonları tekrar gözden geçirilmiştir. Modern radyoterapi teknikleri ve görüntüleme teknolojileri sayesinde de zorluk yaşanan hedef hacim doğruluğu ve normal doku toksisiteleri açısından da tedavi kalitesi ve güvenliği oldukça artmıştır. Bu bölümde literatür eşliğinde endometrium kanserinde radyoterapinin yeri ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Abstract:

Endometrial cancer is the most common gynecological cancer in developed countries. Primary treatment is total abdominal hysterectomy-bilateral salpingo-oophorectomy +/- pelvic paraaortic lymph node dissection, and adjuvant radiotherapy and systemic therapy in required patients. Adjuvant radiotherapy is an important part of treatment, and its indications have been reconsidered with the addition of molecular classification to prognostic risk grouping.

Due to recent advancements in radiotherapy techniques and imaging, the quality and safety of treatments have seen significant improvement. This translates to better precision in targeting cancer cells and less harm to nearby healthy tissues. In this section, we will delve into the role of radiotherapy in treating endometrial cancer, using insights from current medical literature to provide a detailed understanding.

Endometrium Kanserinde Radyoterapi

Endometrium kanseri 5 yıllık %34, 7 prevalans ile Avrupa'daki en yaygın jinekolojik kanserdir. Kadınlar arasında ise en sık görülen dördüncü kanserdir. Rezektable hastalarda primer tedavi total abdominal histerektomi-bilateral salpingo-ooferektomi +/- pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu olmakla birlikte, radyoterapi adjuvan tedavide hastalığın lokal kontrolünde en etkin yöntemdir. Hastalık sıklıkla erken evrede tanı alsa da, nüks açısından risk faktörleri taşıyan ve ileri evre hastalarda nüks riskini azaltmak ve bazı vakalarda da genel sağkalımı arttırmak amacıyla tedaviye radyoterapi ve kemoterapi eklenmektedir. Tedavi küratif ya da palyatif amaçlı planlanabilmekle birlikte hastalık kontrolünde

hem eksternal hem de internal radyoterapi yöntemleri kullanılmaktadır.

Endometrium kanseri tanısı alan hastalarda uzun yıllar boyunca adjuvan tedavi kararını vermek için, cerrahi bir evreleme sistemi olan FIGO (International Federation of Gynecologists and Obstetricians) ile klinik ve patolojik prognostik risk faktörleri (tümör boyutu, gradı, histolojik tipi, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon varlığı ve yaygınlığı vb.) kullanılmıştır. 2016 yılında yapılan ESMO-ESGO-ESTRO Konsensus raporuna göre oluşturulan prognostik risk grubu sınıflamalarında sadece konvansiyonel klinik ve patolojik bulgular göz önüne alınırken, güncel pratiğimizde 2021 yılında moleküler sınıflandırmayı da teda-

vi algoritmalarına entegre ederek oluşturulan güncel ESMO-ESGO-ESTRO risk grupları ve 2023'te yayınlanan FIGO evreleme sistemi kullanılmaktadır^(1, 2). Moleküler riskin değerlendirilmesi özellikle erken evre hastalıkta yaklaşımı etkilemiştir. Bu nedenle moleküler sınıflandırma (POLEmut, MMRd, NSMP, p53abn) hem prognostik risk gruplarına, hem de adjuvan tedavi kararına olan potansiyel katkısı nedeniyle tüm endometrial kanserlerde önerilmektedir. Ayrıca fokal tutulumla kıyasla yaygın lenfovasküler alan invazyonu (LVAI) olan ve agresif histolojilere sahip olan erken evre hastalarda lokal nüks ve ölüm oranlarının arttığı görülmüş ve bu nedenle güncel sınıflamada LVAI yaygınlığına ve non-endometrioid histolojilere yer verilmiştir^(3, 4). ESMO-ESGO-ESTRO'nun prognostik risk grupları, moleküler sınıflandırmanın bilindiği veya bilinmediği her iki durum için de (**Tablo 1**)'de sunulmaktadır.

Radyoterapi Teknikleri

Pelvik Eksternal Radyoterapi (ERT)

ERT, cerrahi sonrası pelvik +/- paraaortik alanda kalan mikroskopik hastalığı ortadan kaldırarak nüks ve yayılma riskini azaltmayı amaçlamaktadır. Konvansiyonel tedaviden yoğunluk ayarlı radyoterapiye (YART) geçiş ile beraber sağlıklı dokular çok daha iyi korunabilmekte ve dolayısıyla hedef alanlarda etkin dozlarla ulaşılırken yan etkiler de geçmiş hasta serilerine göre oldukça azalmaktadır. En sık görülen akut yan etkiler ishal, steril dizüri ve vajinal akıntıdır.

Postoperatif pelvik radyoterapi, varsa rezidü hastalık ile alt common iliak, internal ve eksternal iliak obturator lenf nodları ile parametrial alanı, üst vaginal alanı ve servikal tutulum varsa presakral alanı kapsamalıdır. Ayrıca paraaortik ve/veya common iliak ve/veya yoğun pelvik lenfatik tutulumu olan hastalarda pelvik alana paraaortikler dahil edilerek alan genişletilmelidir. Radyoterapi sıklıkla toplam 45-50, 4 Gy günlük 1, 8-2 Gy olacak şekilde 5-6 hafta sürmektedir. Rezidü hastalığı olan ya da cerrahi yapılamayan hastalarda daha yüksek dozlara çıkılması gerekebilmektedir. Konvansiyonel radyoterapi ve YART örnekleri (**Şekil 1**)'de gösterilmiştir.

Vajinal Brakiterapi (VBT)

Vajinal kaf brakiterapisi, aplikatörler yardımıyla İridyum-192 kaynağı ile yüksek doz radyasyonu mesane, rektum gibi normal dokularda doz kısıtlaması ile vajinal mukozaya vermeyi amaçlar (**Şekil 2**). Tek başına uygulandığında cerrahiden 4-6 hafta sonra yara iyileşmesi tamamlanınca veya beraber uygulanması planlanıyorsa pelvik radyoterapinin hemen ardından

başlanabilir. Sıklıkla haftada 2 tedavi olmak üzere toplam 3-5 fraksiyonda tedavi tamamlanır. Pelvik radyoterapiye kıyasla gastrointestinal ve genitouriner yan etkiler daha az görülür.

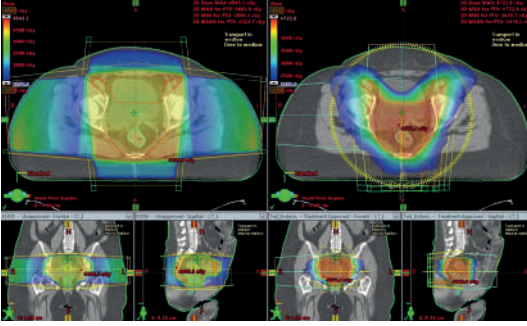
Tablo 1. 2020 ESMO-ESGO-ESTRO Prognostik Risk Gruplaması

Risk Grubu	Moleküler Sınıflandırmanın Bilinmediği	Moleküler Sınıflandırmanın Bilindiği
Düşük	Evre IA endometrioid + Grade 1-2 + LVAI -/fokal	<ul style="list-style-type: none"> Evre I-II POLEmut+ endometrioid karsinom Evre IA MMRd/NSMP endometrioid karsinom + Grade 1-2 + LVAI -/fokal
Orta	<ul style="list-style-type: none"> Evre IB endometrioid + Grade 1-2 + LVAI -/fokal Evre IA endometrioid + Grade 3 + LVAI -/fokal Evre IA miyometrial invazyon göstermeyen non-endometrioid histolojiler (seröz, berrak hücreli, indifferansiye karsinom, karsinosarkom, mixed) 	<ul style="list-style-type: none"> Evre IB MMRd/NSMP endometrioid karsinom + Grade 1-2 + LVAI -/fokal Evre IA MMRd/NSMP endometrioid karsinom + Grade 3 + LVSI negatif veya fokal Evre IA myometrial invazyon göstermeyen p53abn ve/veya non-endometrioid (seröz, berrak hücreli, indifferansiye karsinom, karsinosarkom, mixed)
Yüksek-orta	<ul style="list-style-type: none"> Evre I endometrioid + yaygın LVAI Evre IB endometrioid + Grade 3 Evre II 	<ul style="list-style-type: none"> Evre I MMRd/NSMP endometrioid karsinom + yaygın LVAI Evre IB MMRd/NSMP endometrioid karsinom + Grade 3 Evre II MMRd/NSMP endometrioid karsinom
Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> Rezidüel hastalık bulunmayan evre III-IVA Rezidüel hastalık bulunmayan evre I-IVA myometrial invazyon gösteren non-endometrioid (seröz, berrak hücreli, undifferansiye karsinom, karsinosarkom, mixed) 	<ul style="list-style-type: none"> Rezidüel hastalık bulunmayan evre III-IVA MMRd/NSMP endometrioid karsinom Rezidüel hastalık bulunmayan evre I-IVA, myometrial invazyon gösteren p53abn endometrial karsinom Rezidüel hastalık bulunmayan evre I-IVA NSMP/MMRd myometrial invazyon gösteren non-endometrioid (seröz, berrak hücreli, undifferansiye karsinom, karsinosarkom, mixed)
Metastatik	<ul style="list-style-type: none"> Rezidüel hastalık bulunan evre III-IVA Evre IVB 	<ul style="list-style-type: none"> Rezidüel hastalık bulunan evre III-IVA Evre IVB

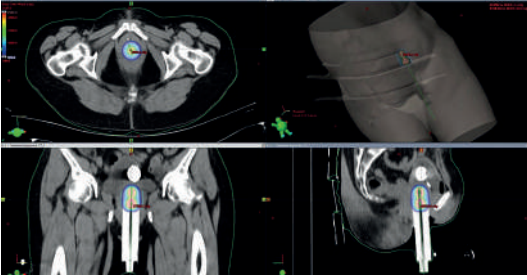
Adjuvan Radyoterapi Endikasyonları

Düşük Risk: Randomize çalışma sonuçlarına dayanarak cerrahi sonrası düşük riskli endometrial karsinoma hastaları için adjuvan radyoterapi önerilmemektedir⁽⁵⁻⁸⁾. Eski sınıflamalarda sadece evre IA, grade 1-2, LVAI-/fokal olan hastalar bu gruba girerken POLEmut + olduğu bilinen evre II hastalar da bağımsız hasta se-

rilerinin sonucunda görülen çok düşük nüks oranları nedeniyle bu gruba dahil edilmiştir⁽⁹⁻¹²⁾.



Şekil 1. Bilgisayarlı tomografide aksiyal, sagittal ve koronal kesitlerde oluşturulan konformal (a) ve YART (b) doz dağılımları.



Şekil 2. Brakiterapi doz dağılımı

Orta Risk: Bu hasta grubunda randomize çalışma sonuçlarına göre vajinal nüksü azalması nedeniyle adjuvan brakiterapi önerilmektedir. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma (PORTEC)-1 ve Gynecological Oncology Group (GOG) 99 gibi postoperatif pelvik RT ile takibi karşılaştıran çalışmalarda, nükslerin yaklaşık %70 ila %75'inin vajinada gerçekleştiği gözlemlenmiştir⁽¹³⁻¹⁴⁾. PORTEC-2 çalışması başta olmak üzere orta riskli hasta grubunda yapılan büyük randomize çalışmalara göre de vaginal brakiterapi, lokal kontrol ve yüksek sağkalım oranları sağlamaktadır⁽¹⁵⁻²³⁾. PORTEC-2 çalışması lenf nodu evrelemesi yapılmamış hastalardan oluşmakta olup VBT ile tedavi edilen hastalarda pelvik nüks oranının ERT'ye kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, izole pelvik nüks, herhangi bir lokal-bölgesel nüks, uzak metastaz, hastaliksız sağkalım veya genel sağkalım açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. PORTEC-1 ve PORTEC-2 çalışmalarının birleştirilmiş analizinde ise yaygın LVAI, -/fokal LVAI' a kıyasla, pelvik bölgesel nüks, uzak metastaz ve genel sağkalım için en güçlü bağımsız prognostik faktör olduğu bulunmuştur⁽²⁴⁾. Ayrıca, EBRT'nin pelvik

nüks riskini azalttığı ve lenf nodu diseksiyonu geçiren hastalarda da LVAI'nun olumsuz bir prognostik faktör olmaya devam ettiği görülmektedir^(24,25). Bu nedenlerle de son sınıflamada, orta risk grubuna sadece LVAI -/fokal hastalar dahil edilmiştir.

Yüksek-Orta Risk: Bu yeni sınıflandırılan grupta daha yüksek nüks riski göz önüne alındığında, vajinal nüksü azaltmak için adjuvan brakiterapi önerilmektedir⁽²⁶⁾. Yaygın LVAI olan ve/veya lenf nodu diseksiyonu yapılmamış (cN0/pNx) hastalarda ise son zamanlarda yapılan randomize çalışmalarda (GOG-249, PORTEC-3, GOG-99) pelvik ve paraaortik nodal nüksleme riskini azalttığı için ERT uygulanabilmektedir^(5, 26-29). PORTEC-1 ve-2 çalışmalarının kapsamlı bir analizinde, yüksek-orta risk grubunda moleküler profillemeye entegrasyonu ile oluşturulan gruplar arasında hasta sonuçlarında belirgin farklılık görülünce adjuvan tedavi kararı için başlatılan ilk prospektif, randomize çalışma olan PORTEC 4a'nın sonuçlarının yayınlanması ile de bu gruptaki pelvik radyoterapi endikasyonları daha da netleşecektir⁽³⁰⁾.

Ayrıca bu gruptaki yüksek gradeli karsinomlar için PORTEC-3 çalışmasına dayanarak adjuvant radyoterapiye ek olarak kemoterapi de düşünülebilir, ancak evre I-II endometrioid karsinomlar için toksisite ve tedavi yararı açısından hastalar iyi değerlendirilmelidir⁽²⁸⁾. Örneğin PORTEC-3 çalışması dokularının moleküler analiz sonuçları, MMRd karsinomlar için kemoterapi faydasının kısıtlı olduğunu göstermiştir^(28,31).

Yüksek Risk: Bu hasta grubunda pelvik radyoterapi ile eş zamanlı ya da sıralı kemoterapi önerilmektedir. Bir grup hastada tek başına kemoterapi de bir seçenek olmakla birlikte karsinosarmoların da yüksek riskli karsinom olarak tedavi edilmesi önerilmektedir. Lokal ileri hastalığa ek olarak erken evre yüksek risk faktörlerine sahip hastaların da bu grupta olması tedavi kararı için geçmiş randomize çalışmaların sonuçlarının yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca bu grupta yer alan ve endometrium kanseri ilişkili ölümlerin yaklaşık %40'ından sorumlu olan endometrioid dışı histolojilere (seröz adenokarsinom, berrak hücreli adenokarsinom, mezonefrik benzeri karsinom, gastrointestinal tip münöz endometrial karsinom, undiferansiye karsinom ve karsinosarkom) sahip evre I-II hastalarda endometrioid histolojiye kıyasla nüks ve ölüm oranları daha yüksektir⁽³²⁾. Klinik çalışmalarda bu grup hasta oldukça sınırlı sayıda olmakta ve adjuvan kemoterapi kullanımı konusunda bir fikir birliği yoktur⁽¹⁹⁾. Ek olarak non-invaziv olup yüksek riskli histolojilerdeki tümörlere sahip hastalar, geçmiş dönemlerde yapılan kemoterapinin etkin-

liğini araştıran randomize çalışmalara dahil edilmemiştir^(28, 32, 35-37).

PORTEC 3 çalışmasına Evre I (grad 3 + derin myometrial invazyon ve/veya lenfovasküler invazyon) II, III ya da seröz/berrak hücreli karsinom histolojisine sahip 660 yüksek riskli hasta dahil edilmiş, adjuvan radyoterapi ve radyoterapiye eş zamanlı ve sonrasında kemoterapi eklenmesi karşılaştırılmıştır⁽²⁶⁾. Özellikle evre III hastalarda (5-yıllık genel sağkalım; %69 vs %79) ve seröz tümörü olan hastalarda (5-yıllık genel sağkalım; %53 vs %71) anlamlı sağkalım katkısı görülürken evre I, II yüksek riskli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu nedenle yüksek risk grubundaki erken evre hastalarda kemoradyoterapi endikasyonu hala tartışmalıdır. Adjuvan kemoterapi ve radyoterapi zamanlamasına dair net bir öneri olmamakla beraber çoğu merkez ardışık olarak önce kemoterapi sonrasında radyoterapi uygulamayı önermektedir. Bu sayede hem okült hastalığa sekonder uzak metastaz riskinin azaltılması için erken önlem alınması ve pelvik RT'ye sekonder oluşabilecek ve KT toleransını azaltabilecek kemik iliği depresyonunun önüne geçilmesi amaçlanmaktadır.

Rekürren Hastalık: Önceden radyoterapi almış hastalarda cerrahi mümkün değilse özellikle düşük hacimli nükslerde stereotaktik vücut radyoterapisi ve seçilmiş vakalarda ise sınırlı alan ERT düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- (1) Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer* 2021; 31: 12-39.
- (2) Berek JS, Matias Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Aug; 162 (2): 383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923.
- (3) Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer-A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer.* 2015; 51 (13): 1742-1750.
- (4) Stalberg K, Bjurberg M, Borgfeldt C, et al. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer - a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *Acta Oncol.* 2019; 58 (11): 1628-1633.
- (5) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, 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: 744-51.
- (6) Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000; 355: 1404-11.
- (7) Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 419-27.
- (8) Blake P, Swart AM, et al, ASTEC/EN. 5 Study Group. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN. 5 randomised trials):

Yürüyen Çalışmalar

Moleküler profillemenin risk sınıflamasına girmesi prospektif, randomize çalışma sonuçlarına ihtiyacı artırmıştır. Sonuçları beklenen en önemli prospektif, çok merkezli faz 3 çalışma olan PORTEC-4a, evre I ve yüksek-orta risk faktörlerine sahip olan hastalarda standart kol VBT ile moleküler profile göre yeniden oluşturulan gruplarda takip, VBT ve EBT'yi karşılaştırmaktadır⁽³⁰⁾. POLE mut+/CTNNB1 wild tip olan hastalar takip, CTNNB1+/MMRd+ olan hastalar VBT ve yaygın LVAI/TP53 mut+/->%10 L1-CAM ekspresyonu olan hastalar ise EBT koluna alınmıştır. Primer sonlanımı vajinal nüks olan çalışma hasta alımına devam etmektedir. Çalışma sonuçları ile bu belirsiz hasta grubunda pelvik EBT endikasyonunun biraz daha netlik kazanması ve tedavisiz takip edilebilecek hasta profilinin belirlenmesi umulmaktadır.

Sonuç

Günümüzde radyoterapi hala endometrium kanserinin adjuvan tedavisinin önemli bir parçasıdır. Moleküler profillemeye ile oluşturulan yeni prognostik sınıflama sonrası yürütmekte olan prospektif çalışmaların sonuçları ile radyoterapi/kemoradyoterapi endikasyonları daha da netlik kazanacaktır.

- pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet* 2009; 373: 137-46.
- (9) Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 4215-24.
 - (10) Church DN, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
 - (11) Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017; 123 (5): 802-81.3
 - (12) Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Surg Pathol*. 2018; 42 (5): 561-568.
 - (13) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, 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: 744-751.
 - (14) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet*. 2000; 355: 1404-1411.
 - (15) Barney BM, Petersen IA, Mariani A, 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: 109-15.
 - (16) Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018; 119: 1067-74.
 - (17) Nout RA, Smit V, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, noninferiority, randomised trial. *The Lancet* 2010; 375: 816-23.
 - (18) Sunil RA, Bhavsar D, Shruthi MN, et al. Combined external beam radiotherapy and vaginal brachytherapy versus vaginal brachytherapy in stage I, intermediate- and high-risk cases of endometrium carcinoma. *J Contemp Brachytherapy* 2018; 10: 105-14.
 - (19) Cham S, Huang Y, Tergas AI, et al. Utility of radiation therapy for early-stage uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2017; 145: 269-76.
 - (20) Shinde A, Li R, Amini A, et al. Improved survival with adjuvant brachytherapy in stage Ia endometrial cancer of unfavorable histology. *Gynecol Oncol* 2018; 151: 82-90.
 - (21) Qu XM, Velker VM, Leung E, et al. The role of adjuvant therapy in stage Ia serous and clear cell uterine cancer: a multi-institutional pooled analysis. *Gynecol Oncol* 2018; 149: 283-90.
 - (22) Donovan E, Reade CJ, Eiriksson LR, et al. Outcomes of adjuvant therapy for stage Ia serous endometrial cancer. *Cureus* 2018; 10: e3387.
 - (23) Sorbe B, Horvath G, Andersson H, et al. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma—a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1249-55.
 - (24) Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer-A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015; 51: 1742-1750.
 - (25) Leon-Castillo A, Horeweg N, Peters EEM, et al. Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment. *Gynecol Oncol*. 2022; 164: 577-586.
 - (26) Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early-stage endometrial cancer. *JCO* 2019; 37: 1810-8.
 - (27) Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer-Results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2422-31.

- (28) de Boer SM, Powell ME, Mileshekin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 295-309.
- (29) Randall M, Filiaci V, McMeekin D, et al. A phase 3 trial of pelvic radiation therapy versus vaginal cuff brachytherapy followed by paclitaxel/carboplatin chemotherapy in patients with high-risk, early-stage endometrial cancer: a Gynecology Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99: 1313.
- (30) Van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 2002-2007. doi: 10.1136/ijgc-2020-001929.
- (31) León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *JCO* 2020; 38: 3388-97.
- (32) SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: US SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. Bethesda: MD: National Cancer Institute; 2007.
- (33) Bernardini MQ, Gien LT, Lau S, et al. Treatment related outcomes in high-risk endometrial carcinoma: Canadian high risk endometrial cancer consortium (CHREC). *Gynecol Oncol.* 2016; 141: 148-154.
- (34) Helpman L, Perri T, Lavee N, et al. Impact of adjuvant treatment on outcome in high-risk early-stage endometrial cancer: A retrospective three-center study. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29: 133-139.
- (35) Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III trial: Adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 1810-1818.
- (36) Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, 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: 177-185.
- (37) Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2317-2326.



ENDOMETRİUM KANSERİ VE KEMOTERAPİ

Dr. Mehmet Teomete⁽¹⁾

(1) Ataçehir Acıbadem Hastanesi, Medikal Onkoloji

Özet:

Endometrium kanseri, gelişmiş ve kaynakları kısıtlı ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Birçok histolojik alt tip arasında endometrioid karsinom en yaygın olanıdır ve tipik olarak anormal uterin kanama ile erken evrede ortaya çıkar. Genellikle iyi bir prognoz ile ilişkilidir. Endometriyal karsinomun diğer histolojik tipleri (örn. seröz, berrak hücreli) uterin kanama ile ortaya çıkmayabilir ve genellikle daha ileri evrelerde teşhis edilir. Sonuç olarak, bu diğer tipler daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Tanıdaki evre ve endometriyal karsinomun histolojik alt tipi, tekrarlayan veya kalıcı hastalık riskini düşük, orta ve yüksek riskli olarak belirlemek için kullanılır.

Abstract:

Adenocarcinomas of the endometrium are the most common gynecologic malignancy in developed countries and the second most common in developing countries. Among the different histologic types of adenocarcinomas, grade 1 and 2 endometrioid uterine cancers have a more favorable prognosis and typically present at an early stage. Other histologic types of uterine adenocarcinoma (eg, serous, clear cell) are associated with a poorer prognosis.

The 2023 International Federation of Gynecology and In addition to stage, other pathologic factors are used to assign risk of recurrence into low-, intermediate-, and high-risk categories. Women with high-risk endometrial cancer have a relatively poor prognosis following hysterectomy alone. Therefore, adjuvant treatment is often administered, although the benefit of any therapy following surgery on overall survival in most situations is unclear. This review will focus on treatment of high-risk endometrial cancer.

Düşük - Orta Riskli Hastalık

Düşük-orta riskli hastalığı olan kadınlar için, adjuvan radyasyon tedavisi (RT) veya adjuvan kemoterapi yerine sadece gözlem önerilir. Bu hastaların cerrahi tedaviden sonraki genel iyi prognozu göz önüne alındığında, adjuvan RT veya kemoterapiden elde edilecek çok az fayda vardır. Adjuvan RT'nin faydasının olmadığı, orta riskli endometriyal kanserli 448 kadını gözlem veya adjuvan pelvik RT'ye rastgele atayan Gynecologic Oncology Group trial 99'da (GOG-99) gösterilmiştir⁽¹⁾. Düşük-orta riskli hastalığı olan hastalar arasında, 48 ayda, adjuvan pelvik RT, gözleme göre aşağıdaki sonuçlarla sonuçlanmıştır:

Daha düşük kümülatif nüks oranlarına (%6'ya karşı %2; tehlike oranı(HR) 0.46, %90 GA 0.19-1.11) ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan izole lokal nüks oranlarına (%5'e karşı %0) yönelik eğilimler. Uzak nüks

oranları benzerdir (%1,5'e karşı 1,4; HR 1,28, %95 CI 0,42-3,85). Endometriyal kanser nedeniyle benzer ölüm riski (mortalite için HR 1.04, %90 CI 0.56-1.93). Ancak, genel ölüm insidansı düşüktü (sırasıyla %3'e karşı %2). Hematolojik (%14'e karşı 5), gastrointestinal (%64'e karşı 5) ve kutanöz toksisite (%15'e karşı 9) dahil olmak üzere orta ila ciddi (derece 2 ila 4) toksisite oranları daha yüksektir. Ayrıca, gözlem kolundaki bir hastaya kıyasla RT ile tedavi edilen altı hastada ciddi gastrointestinal obstrüksiyon yaşanmıştır. Bu tedavinin riskleri ve düşük-orta riskli hastalığı olan hastaların genel olarak iyi prognozu göz önüne alındığında, kemoterapi bu alt grupta değerlendirilmemiştir.

Yüksek - Orta Riskli Hastalık

Adjuvan kemoterapi için bir rol var mıdır? - Yüksek-orta riskli endometriyal karsinomu olan çoğu hasta

için, tek başına veya radyasyonla birlikte adjuvan kemoterapi önerilmez⁽²⁻³⁾. Yüksek-orta riskli endometriyal kanserli kadınlarda adjuvan kemoterapinin RT'ye alternatif olduğuna dair sadece tedavinin morbiditesini haklı çıkaracak düşük kaliteli veriler vardır⁽⁴⁾. Bununla birlikte, derece 3 olan derin invaziv kanserlerin yüksek risklidir ve bu tür kanserlerde kemoterapi (VBT ile veya VBT olmadan) veya pelvik RT uygun seçeneklerdir. Bu yaklaşıma destek, GOG kriterlerine göre yüksek riskli hastalığı veya yüksek-orta riskli hastalığı olan hastaları kaydeden GOG-249'dan gelmektedir ve bu popülasyonda, üç kür karboplatin/paklitaksel kemoterapisi ile VBT'nin pelvik RT ile karşılaştırılabilir 36 aylık nüksüz sağkalım (RFS, her ikisi de %82) ve 36 aylık OS (%88'e karşı %91), ancak daha fazla akut toksisiteye sahip olduğu bulunmuştur⁽⁵⁻⁶⁾.

Metastatik Endometriyal Kanser İçin Sonraki Basamak Sistemik Tedavi

Metastatik hastalık için daha önce bir sıra sistemik tedavi almış olan metastatik EC'li hastalar için sonraki sıra tedavi, daha önce uygulanan tedavinin türünü, önceki tedaviden bu yana geçen süreyi ve tümörün moleküler özelliklerini dikkate alınmalıdır. İlk tanı sırasında yapılmadıysa, metastatik hastalık tanısı konulduktan sonra moleküler değerlendirme yapılmalıdır. Bu, insan epidermal büyüme faktörü 2, östrojen reseptörü/progesteron reseptörü, tümör mutasyon yükü ve uyumsuzluk onarım eksikliği için değerlendirmeyi içerir. Mümkünse POLE ve p53'teki sapmalar için de testler yapılmalıdır.

Daha önce immünoterapi ile tedavi edilmemiş hastalar için yaklaşım, platin içermeyen aralığın yanı sıra tümörün moleküler özelliklerini de dikkate almaktır. Platinsiz aralık >6 ay - Karboplatin ve paklitaksel sonrası tedavisiz aralık ≥6 ay olan nüks etmiş hastalar için, bir immün kontrol noktası inhibitörü eklenerek karboplatin/paklitaksel ile yeniden tedavi önerilir. Tümör uyumsuzluk onarım eksikliği (dMMR)/mikrosatellit instabilitesi (MSI) olanların immünoterapi ilavesinden fayda sağlama olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte, endokrin tedavisi, düşük hastalık yükü olan veya başka türlü semptomatik olmayan seçilmiş hastalar için kabul edilebilir bir alternatiftir. Her ne kadar yumurtalık kanserinde platin duyarlılığı tanımından yola çıkarak altı aylık bir aralığı kesme noktası olarak seçilmiş olsa da, EC'de 6 ila 12 ay arasındaki platin duyarlılığına ilişkin yüksek kaliteli veriler eksiktir. Platin bazlı bir kombinasyonun bu bağlamda tek ajan tedavisine kıyasla sonuçları iyileştirdiğine dair ileriye dönük veriler olmamasına rağmen, bu popülasyonda ikinci basamak

tedavide platin bazlı bir kombinasyonun kullanılması, platine duyarlı, tekrarlayan yumurtalık kanseri tedavisinden ekstrapole edilmiştir. Platinsiz aralık <6 ay - Platin kemoterapisinden sonraki altı ay içinde veya platin kemoterapisi sırasında progresif hastalığı olan hastalar için, tedavi seçimi dMMR veya yüksek tümör mutasyon yükü (TMB) olup olmadığına bağlı olarak bir sonraki basamak tedaviye geçilir. dMMR (MSI-H) veya yüksek TMB'li tümörler - Tümör uyumsuzluk onarım eksikliği (dMMR), bir veya daha fazla MMR proteini için immünohistokimyasal boyamanın olmaması veya yüksek düzeyde mikrosatellit instabilitesi (MSI-H) gösteren polimeraz zincir reaksiyonu veya yeni nesil sekanslama ile belirlenebilir ve genellikle metastatik hastalık tanısı konulduktan sonra yapılır. dMMR veya yüksek TMB içermeyen tümörler Pembrolizumab + lenvatinib ile ne dMMR ne de yüksek TMB'ye sahip tümörleri olan ve karboplatin ve paklitaksel sonrası tedavisizlik aralığı <6 ay olan nüks etmiş hastalar için, immünoterapinin henüz uygulanmamış olması koşuluyla pembrolizumab ve lenvatinib önerilir. Alternatif olarak, endokrin tedavisi veya tek ajan kemoterapisi seçilmiş hastalarda uygundur. Pembrolizumab + vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü inhibitörü lenvatinib kombinasyonu, MSI-H veya dMMR olmayan, önceki sistemik tedavide ilerleyen ve küratif cerrahi veya radyasyona uygun olmayan ilerlemiş EC için ABD Gıda ve İlaç İdaresi onaylıdır⁽⁷⁾. Pembrolizumab ve lenvatinib ile doktorun seçtiği tedaviyi (TPC; doksorubisin ve paklitaksel arasında) değerlendiren randomize bir çalışma, önceki platin bazlı kemoterapi ile progresif olan ileri evre EK'li 827 hastada (697'sinde yetkin MMR tümörleri ve 130'unda dMMR tümörleri vardı) yürütülmüştür^(8,9). Genel olarak, pembrolizumab ve lenvatinib, TPC'ye göre medyan PFS'de (7,2'ye karşı 3,8 ay; tehlike oranı(HR) 0,56) ve genel sağkalımda (OS; sırasıyla 18,3'e karşı 11,4 ay; HR 0,62) istatistiksel olarak anlamlı iyileşmelerle sonuçlanmıştır. ORR de daha yüksekti (%32'ye karşı %15). Benzer şekilde, yetkin MMR tümörleri olan hastaların alt kümesinde, pembrolizumab ve lenvatinib de TPC'ye göre PFS (medyan PFS, 6,6'ya karşı 3,8 ay; HR 0,60), OS (medyan OS, 17,4'e karşı 12,0 ay; HR 0,68) ve ORR'de (%30'a karşı 15) iyileşmelerle sonuçlanmıştır. Pembrolizumab ve lenvatinib alanların %89'unda ve TPC alanların %73'ünde ≥3 derecesinde tedaviyle ilişkili advers olaylar meydana gelmiştir ve en yaygın olanları hipertansiyon (%64), hipotiroidizm (%57), diyare (%54) ve bulantıdır (%50). Benzer sonuçlar, MSI-H veya dMMR olmayan metastatik, önceden tedavi edilmiş EK'li 94 hastayı içeren önceki tek kollu, açık etiketli bir ça-

ışmada da gözlenmiştir; bu çalışmada lenvatinib ile pembrolizumab ORR'si %36, tam yanıt oranı ise %2 olmuştur^(10, 11). Yanıt verenler için yanıt süresinin ≥ 6 ay olma olasılığı %85 idi. Dört hastada gastrointestinal perforasyon, intraventriküler kanama ile geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu ve intrakraniyal kanama dahil olmak üzere ölümcül advers reaksiyonlar meydana gelmiştir.

Önceden Kemoterapi ve İmmünoterapi Almış Hastalar

İlk tedavi rejimi immünoterapi içeren hastalarda sonraki basamak tedaviye yaklaşımı bilgilendirecek veri yoktur ve uzmanlar arasında fikir birliği mevcut değildir. Bu tür tüm hastalara bir klinik araştırmaya katılmaları önerilmelidir. Eğer bir klinik çalışma mevcut değilse, olası bir tedavi yaklaşımı aşağıda gösterilmiştir: Uzun tedavisiz aralığı olan hastalar için (yani, herhangi bir tedaviden ≥ 6 ila 12 ay uzak kalmış), immünoterapiye ve karboplatin ve paklitaksel devam etmek makuldür.

Uzun platinsiz aralığı olan (yani, herhangi bir tedaviden ≥ 6 ay uzak kalan) ancak immünoterapi alırken nüks eden hastalar için platin bazlı kemoterapiye devam etmek mantıklıdır. Bu gibi durumlarda immünoterapiyi keseriz. Bir ajan üzerinde ilerleme kaydedildikten sonra alternatif bir immünoterapi kullanımını bildirecek veri bulunmamaktadır.

Kısa platinsiz aralığı olan (yani < 6 ay) veya kemoterapi alırken nüks eden hastalar için seçenekler arasında bir sonraki basamak tek ajan kemoterapiye, endokrin tedaviye (östrojen reseptörü pozitif kanserler için) veya bevacizumab'a geçmek yer alır.

Bununla birlikte, veri yokluğunda, diğer tedavi stratejileri de makul olabilir. İmmünoterapide ilerlemeyi takiben tedavi yaklaşımımızı iyileştirmek için daha fazla veri bekliyoruz.

HER2-Pozitif Seröz Karsinomlar: İnsan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2)-pozitif seröz karsinomlu hastalar tipik olarak başlangıç kemoterapisi ve trastuzumab ile tedavi edilir ve trastuzumab progresyona kadar devam eder.

Trastuzumab kullanırken kemoterapinin tamamlanmasından altı aydan daha uzun bir süre sonra progresyon yaşayanlar için, trastuzumaba devam edilir ve diğer kanserlerde olduğu gibi kemoterapiye devam edilir.

Bununla birlikte, bu tür kanserler için trastuzumab ile immünoterapi kullanmayı, bunun yerine immünoterapiyi bir sonraki aşamaya saklamak.

Kemoterapi sırasında veya tamamlandıktan sonraki altı ay içinde progresyon yaşayan hastalar için, kemoterapiyi ve trastuzumabı keseriz ve yukarıda tartışıldığı gibi MMR ve tümör mutasyon yükü durumuna göre bir sonraki basamak tedaviyi sunarız.

ER-Pozitif Kanserler için Endokrin Tedavisi: Östrojen reseptörü (ER)-pozitif kanserli hastalar için endokrin tedavisi, özellikle diğer tedavilerle ilişkili toksisitelerden kaçınmak isteyenler veya minimal semptomatik veya daha indolent hastalığı olanlar için birinci veya ikinci basamak tedaviye kabul edilebilir bir alternatiftir. ER-pozitif kanserlerde, kemoterapi veya immünoterapi temelli seçeneklerde ilerleme kaydedenler için daha sonraki bir seçenek olarak da kullanılabilir. Bununla birlikte, ER-pozitifliği meme kanserine kıyasla EC'de daha az biyobelirteçtir. ER-negatif kanserler için endokrin tedavisi kullanılabilir, ancak yanıt oranı ER-pozitif kanserlere göre daha düşük olabilir.

Endokrin tedavi uygulandığında, tipik olarak progresyona veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam edilir. Endokrin tedavi iyi tolere edilir ve sitotoksik kemoterapi ile ilişkili olağan toksisitelerden yoksundur. Hastaların yaklaşık %15 ila 30'u endokrin tedaviye yanıt verir ve yanıtlar en sık düşük dereceli tümörlerde görülür⁽¹³⁾. Çoğu remisyon kısmi ve nispeten kısa süreli olsa da, bazı hastalar uzun süreler boyunca (> 2 yıl) progresyonsuz kalabilir⁽¹⁴⁾. Tamoksifen ile dönüşümlü megestrol asetat tercihi - Endokrin tedavi uygulanıyorsa, genellikle tamoksifen ile dönüşümlü olarak megestrol asetat kullanırız. Sıralı tedavinin yararı, GOG tarafından yürütülen ve tamoksifen (üç hafta boyunca günde 40 mg) ile dönüşümlü olarak megestrol asetat (üç hafta boyunca günde 160 mg oral) ile tedaviye atanan 56 hastanın kaydedildiği bir faz II çalışmasında gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Tedavi, %27'lik bir objektif yanıt oranı (ORR), 2,7 aylık medyan progresyonsuz sağkalm (PFS) ve 14 aylık medyan genel sağkalm (OS) ile sonuçlanmıştır⁽¹⁵⁾. İlginç bir şekilde, derece 3 tümörlü hastalar arasındaki yanıt oranı, muhtemelen progesteron reseptörlerinin tamoksifen indüksiyonu nedeniyle %22 idi.

Alternatif Endokrin Rejimler: Ardışık megestrol asetat artı tamoksifen kullanımını destekleyen sınırlı kanıt ışığında, endokrin tedavi için diğer seçenekler de kabul edilebilir. Bunlar şunları içerir:

Tek Ajan Progesterinler: Progesteronun ilk kez 1951 yılında ilerlemiş hastalığı olan hastalar için etkili bir antikanser ajan olduğu gösterilmiştir ve çağdaş çalışmalar %15 ila 20 arasında bir ORR bildirmektedir⁽¹⁶⁻²²⁾. Progesterinlerle doz-yanıt ilişkisi olduğuna dair bir kanıt

yoktur. Bu durum, 1000 mg/gün medroksiprogesteron asetatın daha düşük bir doza (200 mg/gün) kıyasla daha yüksek hastalık ilerlemesi riski (tehlike oranı (HR) 1.35, %95 CI 1.07-1.71) ve ölüm (HR 1.31, %95 CI 1.04-1.66) ile ilişkili olduğu 2010 tarihli bir meta-analizde gösterilmiştir.

Tek Ajan Tamoksifen: Tamoksifen bu popülasyonda etkinliği gösterilmiş tek selektif ER modülatörüdür. Hormon reseptörü pozitif tümörlü hastalar için kullanıldığında, %10 ila 46 arasında değişen yanıt oranları bildirilmiştir⁽²³⁻²⁷⁾.

Letrozol Artı Hedefe Yönelik Ajanlar: Aromataz inhibitörü letrozol, sikline bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörleri veya rapamisin (mTOR) inhibitörünün memeli (mekanistik) hedefi everolimus ile kombine edildiğinde ER-pozitif hastalıkta etkinliğe sahip görünmektedir. Tekrarlayan ER-pozitif EC'li 30 hastada (28'i endometrioid histolojiye sahip) yapılan bir faz II çalışmada, letrozol/abemaciclib %30'luk bir objektif yanıt oranı ile ilişkilendirilmiş ve tüm yanıtlar endometrioid histolojiye sahip kanserlerde meydana gelmiştir⁽²⁸⁾. Medyan PFS 9,1 ay olmuştur. Ayrıca, tekrarlayan ER-pozitif endometrioid histolojiye sahip 73 hastada yapılan bir çalışmada, letrozole CDK 4/6 inhibitörü palbociclib'in eklenmesi PFS'yi iyileştirmiştir (sırasıyla 8,3'e karşı 3 ay; HR 0,56, %95 CI 0,32-0,98)⁽²⁹⁾. Aynı olarak, ilerlemiş/kalıcı/tekrarlayan EC'li 74 hastada yapılan randomize bir çalışmada, everolimus/letrozol (EL), medroksiprogesteron asetat/tamoksifen (MT) verilenlerde %25'e karşı %22'lik bir yanıt oranıyla sonuçlanmıştır⁽³⁰⁾. Medyan PFS EL ile altı ay ve MT ile dört ay olmuştur. Kemoterapi görmemiş hastalar EL ile 28 ay ve MT ile 5 ay medyan PFS; daha önce kemoterapi tedavisi görmüş olanlar ise EL ile dört ay ve MT ile üç ay medyan PFS yaşamıştır. Bununla birlikte, aromataz inhibitörlerinin tek ajan olarak AK'de çok az etkinliği vardır. Hem letrozol hem de anastrozol, ilerlemiş, tekrarlayan veya inatçı EC'li hastaların faz II klinik çalışmalarında test edilmiş ve %10'dan daha az yanıt oranlarına sahip olmuştur^(31, 32), ancak kanıtlar, hastaların mTOR inhibitörü everolimus ile birleştirildiğinde %32'ye kadar yüksek bir yanıt oranına sahip olabileceğini göstermektedir⁽³³⁾. Buna ek olarak, sınırlı veriler hormon reseptörü ekspresyonunun bu ajanların tedavi sonuçlarını öngörmediğini göstermektedir. Bu durum Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından yürütülen bir letrozol çalışmasında gösterilmiştir⁽³¹⁾. Mevcut dokusu olan 22 hastanın çoğunluğu progesteron reseptörü (%86) ve ER (%86) için pozitif, ancak ORR sadece %9 idi.

Tek Ajanlı Kemoterapi: Önceki iki rejime rağmen ilerleme gösteren hastalar için müteakip tedavinin faydaları hakkında bilgi veren veriler sınırlıdır. Bununla birlikte, birinci ve/veya ikinci basamak kemoterapiyi takiben nüks eden hastaların prognozu kötüdür. Klinik çalışmalarda birinci veya ikinci basamak ajanlardan sonra ortanca OS genellikle 12 ay veya daha azdır. Yaklaşımımızı bireyselleştiriyor ve hastanın müteakip tedaviyi tolere etme yeteneği, daha önce yaşadığı veya devam eden herhangi bir toksisite, bireysel tedavi hedefleri ve önceki tedaviler de dahil olmak üzere klinik durumunu dikkate alınır. Bu hastaların kötü prognozu göz önüne alındığında, palyatif bakım, müteakip tedavinin uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın sunulmalıdır. Daha ileri tedavi isteyen hastalar için ajan seçimi yukarıda listelenenlere benzerdir. Ancak, performans durumu iyi olan hastalar için klinik çalışmalara katılımı teşvik ediyoruz.

Doksorubisin: Doksorubisinin (her üç haftada bir 60 mg/m²) sonraki basamak tedavi olarak faydası hakkında bilgi verecek yayınlanmış, prospektif veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, birinci basamak tedavi olarak verildiğinde %19 ila 37 arasında değişen bir ORR ürettiği göz önüne alındığında, bu ortamda uygulanmasını tahmin ediyoruz⁽³⁴⁾. Üç haftada bir tedaviye ek olarak, haftalık doksorubisin (20 mg sabit doz) bazen ileri meme kanseri tedavisinde %19 ORR ile sonuçlandığını ve ciddi yan etkilerinin olmadığını gösteren düşük kaliteli verilere dayanarak uygulanmaktadır⁽³⁵⁾.

Paklitaksel: Paklitaksel (her üç haftada bir 175 mg/m²), özellikle daha önce bu ajanla tedavi edilmemiş hastalarda, sonraki basamakta bir seçenektir. Bir çalışmada, paklitaksel, paklitaksel kullanmayan 48 hasta arasında %25 ORR ile sonuçlanmıştır⁽³⁶⁾. Bununla birlikte, haftalık uygulama (80 mg/m²) da özellikle daha önce paklitaksel ile tedavi edilmiş hastalarda makul bir seçenektir. Bu, platin ve paklitaksele dirençli yumurtalık kanseri olan hastalarda haftalık tedavi ile aktivite gösteren verilere dayanmaktadır⁽³⁷⁾.

Pegile Lipozomal Doksorubisin: Pegile lipozomal doksorubisin bu ortamda sınırlı aktiviteye sahiptir, ancak bu popülasyonda iyi tolere edilen bir ajandır. Dört haftalık bir programda 50 mg/m² dozunda tedavi edilen 46 hastayı içeren bir çalışmada ORR %9,5 olmuştur⁽³⁸⁾. Bununla birlikte, sınırlı miyelotoksisite ile genellikle iyi tolere edilmiştir. Bildirilen tek 4. derece toksisite, her biri bir hastada görülen özofajit, hematüri ve kusmaydı. Tekrarlayan EK'li hastalarda, özellikle daha önce bir platin ajanla tedavi edilmiş hastalarda, tedaviyi-

le ilişkili toksisiteleri azaltmak için genellikle 40 mg/m²’lik bir doz uygulanır.

Bevacizumab: Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü monoklonal antikoru bevacizumab (her üç haftada bir 15 mg/kg intravenöz(IV)) hem tek ajan olarak hem de kemoterapi ile kombine edildiğinde EK’de aktif bir ajan olarak görünmektedir. Standart birinci veya ikinci basamak tedavimiz olmamasına ve Amerika Birleşik Devletleri’nde bu endikasyon için ABD Gıda ve İlaç İdaresi onayı bulunmamasına rağmen, kontrendikasyonları olmayanlar (örneğin, kötü kontrol edilen hipertansiyon) için makul bir sonraki basamak seçeneği olduğunu düşünülebilir.

Birinci Basamak Tedavi: İlerlemiş, metastatik veya tekrarlayan EC için birinci basamak tedavi olarak kemoterapi ile birlikte bevasizumabın yararı, 349 hastanın (%80’inden fazlası önceden radyasyon tedavisi almış) üç koldan birinde tedavi edilmek üzere rastgele atandığı üç kollu randomize faz II NRG Oncology/GOG 86P çalışmasında değerlendirilmiştir: karboplatin ve paklitaksel + bevasizumab, karboplatin ve paklitaksel + temsirolimus (bir mTOR inhibitörü) veya karboplatin ve ixabepilone + bevasizumab. Ana sonuçlar, yukarıda tartışılan GOG 209 verileri kullanılarak tarihi bir referans ile karşılaştırılmıştır.

PFS’de hiçbir kol için tarihi referansa kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır, ancak kemoterapiye bevacizumab eklenmesiyle medyan OS iyileşmiştir (34’e karşı 23 ay)⁽³⁹⁾. mTOR inhibisyonu ile ilgili daha fazla tartışma aşağıda ele alınmıştır.

Tedaviye Dirençli Hastalık: Diğer çalışmalar bevasizumabın ikinci basamak tedavi olarak etkinliği olabileceğini düşündürmektedir, ancak daha fazla veriye ihtiyaç vardır. MITO Group END-2 çalışmasında, daha önce ≤1 platin bazlı rejim almış ve birinci basamak tedavinin tamamlanmasından >6 ay sonra ilerlemiş 108 hasta karboplatin artı paklitaksel ile tedavi edilmiş ve rastgele bevasizumab ile veya bevasizumab olmadan tedaviye atanmıştır⁽⁴⁰⁾. Karboplatin artı paklitaksel ile karşılaştırıldığında, bevasizumab ilavesi sayısal olarak daha yüksek ORR oranları (%74’e karşı 53), medyan PFS (13,7’ye karşı 10,5 ay) ve OS (40’a karşı 29,7 ay) ile sonuçlanmıştır, ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sonuçlar bevasizumabın tekrar-

layan veya metastatik EK’li hastalar için etkinliğe sahip olabileceğini düşündürmektedir. Diğer veriler bevacizumabın TP53 mutasyonlu uterus kanserlerinde daha fazla etkinliğe sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, standart bir tedavi seçeneği olarak benimsenmeden önce faz III randomize çalışmalardan elde edilecek kesin verilere ihtiyaç vardır.

Araştırma Ajanları

PI3K/PTEN/AKT/mTOR Yolu İnhibitörleri: Fosfoinositid-3 kinaz (PI3K), fosfatase ve tensin homolog (PTEN), protein kinaz AKT ve mTOR (eski adıyla rapamisin’in memeli hedefi) metabolizmayı, hücresel büyümeyi ve hayatta kalmayı düzenleyen önemli bir yolda yer alır⁽⁴¹⁾. Temsirolimus ve everolimus dahil olmak üzere EK’li hastalar için birden fazla ajan değerlendirilmiş ve umut vaat etmektedir^(33, 47-48). Örnek olarak: Temsirolimus - Temsirolimus (haftada 25 mg IV) bu popülasyonda umut vaat eden bir mTOR inhibitörüdür. Bir çalışmada, daha önce tedavi edilmiş, tekrarlayan veya metastatik EC’li 27 hasta, tek kollu bir faz II çalışmasında bu ajanla tedavi edilmiştir⁽⁴⁷⁾. ORR %7 idi, ancak %44’ünde stabil hastalık vardı. Sekiz hastada ciddi (derece 3/4) toksisiteler (pnömonit, mukozit, yorgunluk, gastrointestinal ve ağrı) görülmüştür. Bevacizumab (iki haftada bir 10 mg/kg) ile kombine edildiğinde, daha önce tedavi edilmiş hastalığı olan 49 hastanın dahil edildiği ayrı bir çalışmada %25’lik bir yanıt oranı görülmüştür⁽⁴⁸⁾. Bu kombinasyon, fistül oluşumu (n = 2) ve bağırsak perforasyonları (n = 2) dahil olmak üzere ciddi gastrointestinal toksisitelerle sonuçlanmıştır. Daha önce tartışıldığı gibi, GOG 86P, daha önce kemoterapi ile tedavi edilmemiş ileri, tekrarlayan veya metastatik EC’li hastalar için üç tedavi kolundan birine mTOR inhibitörü temsirolimus dahil etmiştir. Bununla birlikte, tarihi referansla karşılaştırıldığında, temsirolimus ilavesi PFS veya OS’de bir iyileşme ile ilişkili değildi⁽⁴⁹⁾.

mTOR inhibitörü everolimusun aromataz inhibitörü letrozol ile kombinasyonu, tekrarlayan, tedavi edilemeyen EC’li 38 hastada yapılan bir faz II çalışmasında %32’lik bir yanıt oranı göstermiştir, ancak rutin klinik kullanımdan önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır⁽⁵⁰⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, 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: 744.
- (2) Klopp AH, Jhingran A, Ramondetta L, et al. Node-positive adenocarcinoma of the endometrium: outcome and patterns of recurrence with and without external beam irradiation. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 6.
- (3) Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol* 2007; 25S: ASCO #5503.
- (4) Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 226.
- (5) McMeekin DS, Filiaci VL, Aghajanian C, et al. 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. *Gynecol Oncol* 2014; 134S: 438.
- (6) Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1810.
- (7) Pembrolizumab: United States Food and Drug Administration Prescribing Label https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125514s1101bl.pdf (Accessed on September 29, 2022).
- (8) Dostarlimab-gxly injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761174s0001bl.pdf (Accessed on April 28, 2021).
- (9) Pembrolizumab injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s071s0901bl.pdf (Accessed on June 18, 2020).
- (10) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509.
- (11) O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2022; 40: 752.
- (12) Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Non-randomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1766.
- (13) Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2535.
- (14) Highlights of prescribing information: Lenvima. Food and Drug Administration. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/206947s0251bl.pdf (Accessed on August 19, 2022).
- (15) Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 437.
- (16) Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol* 2023; 41: 2904.
- (17) Lenvatinib capsules. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/206947s0111bl.pdf (Accessed on September 17, 2019).
- (18) Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Ad-

- vanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2981.
- (19) Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 964.
 - (20) Markman M. Hormonal therapy of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 673.
 - (21) Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 10.
 - (22) KELLEY RM, BAKER WH. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. *N Engl J Med* 1961; 264: 216.
 - (23) Piver MS, Barlow JJ, Lurain JR, Blumenson LE. Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) vs. hydroxyprogesterone caproate (Delalutin) in women with metastatic endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1980; 45: 268.
 - (24) Reifenstein EC Jr. The treatment of advanced endometrial cancer with hydroxyprogesterone caproate. *Gynecol Oncol* 1974; 2: 377.
 - (25) Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian GD Jr, et al. Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 106.
 - (26) Elit L, Hirte H. Current status and future innovations of hormonal agents, chemotherapy and investigational agents in endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 67.
 - (27) Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1736.
 - (28) Lentz SS, Brady MF, Major FJ, et al. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 357.
 - (29) Thigpen T, Brady MF, Homesley HD, et al. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 364.
 - (30) Swenerton KD. Treatment of advanced endometrial adenocarcinoma with tamoxifen. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 805.
 - (31) Slavik M, Petty WM, Blessing JA, et al. Phase II clinical study of tamoxifen in advanced endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 809.
 - (32) Rendina GM, Donadio C, Fabri M, et al. Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 17: 285.
 - (33) Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 325.
 - (34) Konstantinopoulos PA, Lee EK, Xiong N, et al. A Phase II, Two-Stage Study of Letrozole and Abemaciclib in Estrogen Receptor-Positive Recurrent Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41: 599.
 - (35) Mirza MR, Bjorge L, Marme F, et al. A randomised double-blind placebo-controlled phase II trial of palbociclib combined with letrozole (L) in patients (pts) with oestrogen receptor-positive (ER+) advanced/recurrent endometrial cancer (EK): NSGO-PALEO / ENGOT-EN3 trial. *Ann Oncol* 2020; LBA28.
 - (36) Slomovitz BM, Filiaci VL, Walker JL, et al. A randomized phase II trial of everolimus and letrozole or hormonal therapy in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma: A GOG Foundation study. *Gynecol Oncol* 2022; 164: 481.
 - (37) Ma BB, Oza A, Eisenhauer E, et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers--a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 650.
 - (38) Rose PG, Brunetto VL, VanLe L, et al. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 212.
 - (39) Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 930.
 - (40) Cohen CJ. Cytotoxic chemotherapy for patients with endometrial carcinoma. *Clin Obstet Gynaecol* 1986; 13: 811.

- (41) Sigurdsson H, Johansson-Terje I, Aspegren K, et al. Weekly-dose doxorubicin (WDA) in advanced breast cancer. *Radiother Oncol* 1986; 7: 133.
- (42) Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, Rocereto TF. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 277.
- (43) Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 436.
- (44) Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2360.
- (45) Aghajanian C, Filiaci V, Dizon DS, et al. A phase II study of frontline paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2018; 150: 274.
- (46) Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial. *Gynecol Oncol* 2019; 155: 406.
- (47) Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 606.
- (48) Oza AM, Elit L, Tsao MS, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3278.
- (49) Alvarez EA, Brady WE, Walker JL, et al. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 22.
- (50) Aghajanian CA, Filaci VL, Dizon DS, et al. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus and ixabepilone/carboplatin/bevacizumab as initial therapy for measurable stage III or IVA, stage IVB or recurrent endometrial cancer, GOG-86P. *J Clin Oncol* 2015; 33S: ASCO #5500.



UTERUS SARKOMLARI VE TEDAVİSİ

Dr. Gürkan Kıran⁽¹⁾, Dr. Nurhan Şahin⁽²⁾

(1) Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı

(2) Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Özet:

Uterus sarkomları tüm uterus malign tümörlerinin yaklaşık %3-7'sini oluştururlar. En sık gözlenen subtipleri leiomyosarkom (LMS), endometriyal stromal sarkom (ESS) ve andiferansiye sarkomlardır. Histolojik grade, klinik davranışı ve prognozu belirleyen en önemli faktörler arasındadır. Risk faktörleri arasında ekzojen hormon kullanımı, obezite, tamoksifen tedavisi ve pelvik radyoterapi öyküsü bulunmaktadır. En sık görülen semptomlar anormal vajinal kanama, palpabl pelvik kitle ve pelvik ağrı şeklinde sıralanabilir. Semptom ve bulgular uterin leiomyomlarda görülenlere benzer olup, iki klinik durumu preoperatif olarak birbirinden ayırt etmek oldukça zordur. Tanı genellikle cerrahi materyalin incelemesiyle konur. Uterus sarkomlarında standart tedavi cerrahidir. Malignite şüphesi olan vakalarda cerrahi sırasında prognozu kötüleştirme potansiyeli olan morselasyon gibi işlemlerden kaçınılmalıdır. Fragmentasyondan kaçınarak yapılmış ve negatif cerrahi sınırların elde edildiği komplet rezeksiyon, tedavide altın standarttır. Peri- ve postmenopozal hastalarda total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi önerilen tedavidir. Over koruyucu cerrahi ancak genç hastalarda tümörün hormon reseptör durumu dikkate alınarak düşünülebilir. Rutin sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi önerilmemektedir. İleri evre hastalıkta rezidü tümör bırakılmadan (R0) yapılmış maksimal sitoreduksiyon, sağkalımı anlamlı düzeyde iyileştirir. İnoperabl hastalarda kemoterapi, eksternal pelvik radyoterapi, brakiterapi gibi seçenekler uygulanabilir.

Abstract:

Uterine sarcomas constitute approximately 3-7% of all uterine malignant tumors. The most common subtypes are leiomyosarcoma (LMS), endometrial stromal sarcoma (ESS), and undifferentiated sarcomas. Histological grade is among the most important factors determining clinical behavior and prognosis. Risk factors include exogenous hormone use, obesity, tamoxifen therapy, and a history of pelvic radiotherapy. The most common symptoms can be listed as abnormal vaginal bleeding, palpable pelvic mass and pelvic pain. Symptoms and signs are similar to those seen in uterine leiomyomas, and it is difficult to differentiate the two clinical conditions preoperatively. Diagnosis is usually made by examination of the surgical material. The standard treatment for uterine sarcomas is surgery. In cases with suspected malignancy, procedures such as morcellation, which have the potential to worsen the prognosis, should be avoided during surgery. Complete resection with negative surgical margins, avoiding fragmentation, is the gold standard in treatment. Total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy are the recommended treatment in peri- and postmenopausal patients. Ovarian-sparing surgery can only be considered in young patients taking into account the hormone receptor status of the tumor. Routine systemic pelvic and paraaortic lymphadenectomy is not recommended. In advanced disease, maximal cytoreduction without residual tumor (R0) significantly improves survival. Options such as chemotherapy, external pelvic radiotherapy, brachytherapy can be applied in inoperable patients.

Uterus sarkomu tüm uterus malign tümörlerinin yaklaşık %3-7'sini oluştururlar. Nadir görülmeleri ve histopatolojik olarak çeşitlilik göstermeleri nedeniyle risk faktörlerinin yanı sıra, prognostik faktörlerin ve optimal tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi zorluklar arz etmektedir^(1,2).

En sık gözlenen subtipleri leiomyosarkom (LMS), endometriyal stromal sarkom (ESS) ve andiferansiye sarkomlardır. Histolojik grade, klinik davranışı ve prognozu belirleyen en önemli faktörler arasındadır. Yüksek grade'li ESS oldukça agressif gidişli iken, düşük grade'li ESS daha yavaş seyirlidir ve buna bağlı olarak 5 yıllık sağkalım süresi %80-100 civarındadır⁽²⁾.

Epidemiyoloji

Uterus sarkomu yaklaşık olarak yüz bin kadında 1.7 sıklıkta görülür⁽³⁾. Amerikan Kanseri Birliği verilerine göre sarkom tüm uterus malignitelerinin %2-5'ini oluşturur. En sık 45- 59 yaşlar arasında görülmekle beraber, medyan tam yaşı 50 olarak bildirilmektedir^(4,5).

Histopatolojik Klasifikasyon

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün malign mezenşimal tümörler veya malign miks epitelyal- mezenşimal tümörler kapsamında aşağıdaki tipler yer almaktadır:

- Leiomyosarkom (LMS),
- Low-grade endometriyal stromal sarkom (LG-ESS),
- High-grade endometriyal stromal sarkom (HG-ESS),
- Andiferansiye uterin sarkom (UUS),
- Adenosarkom (AS),
- PEComa (perivasküler epitelioid cell tümör), malign varyant⁽⁵⁾.

Uterin sarkomlar sıklık sırasına göre leiomyosarkom (%60), endometriyal stromal sarkom (%30), andiferansiye sarkom (%10) şeklinde görülür. Karsinosarkomlar, yayılım paternleri başta olmak üzere farklı özellikleri nedeniyle endometriyal kanserin dediferansiye veya metaplastik formu olarak kabul edilmekte olup, sarkom sınıflandırması içinde yer almamaktadır⁽¹⁾. Abeler ve ark.'nın Norveç'te 30 yıllık 419 hastaya ait verileri irdelediği çalışmada, leiomyosarkomların %62, endometriyal stromal sarkomların %20, andiferansiye uterin sarkomların %6, adenosarkomların %5. 5 vakada görüldüğü ortaya konmuştur⁽⁶⁾.

Risk Faktörleri

Uterus sarkomlarının risk faktörleri arasında ekzojen hormon kullanımı, obezite, tamoksifen tedavisi ve pelvik radyoterapi öyküsü sayılabilir⁽⁷⁾. Bunlara ilaveten, etnisitenin de bir faktör olarak kabul edilebileceği-

ni gösterir şekilde sarkomlar, Afrika orijinli bireylerde Asya veya Avrupa orijinlilere kıyasla 2-3 kat fazla görülür⁽⁵⁾.

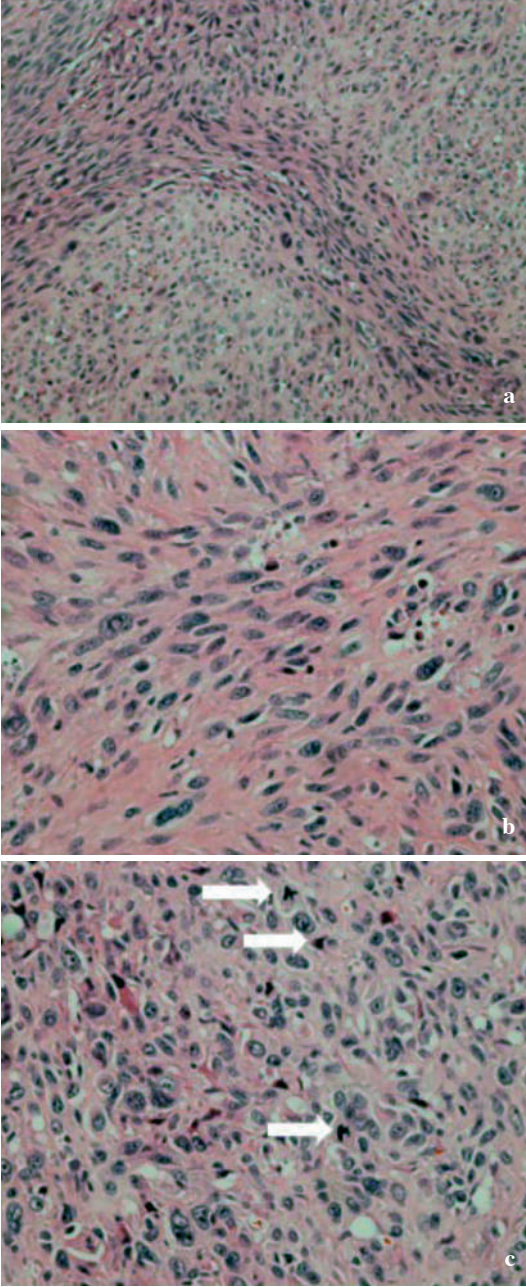
Klinik

En sık görülen semptomlar anormal vajinal kanama (%56), palpabl pelvik kitle (%54) ve pelvik ağrı (%22) şeklinde sıralanabilir⁽⁸⁾. Semptom ve bulgular uterin leiomyomlarda görülenlere benzer olup, iki klinik durumu preoperatif olarak birbirinden ayırt etmek oldukça zordur. Hormon replasman tedavisi almayan postmenopozal bir hastada tümör büyümesi varlığı şüphe uyandırabilir, ancak leiomyosarkomlar nadiren hızlı büyüyen bir tümör olarak kendilerini gösterirler^(1, 5). Hızlı büyümenin kantitatif olarak karşılığını gösteren bir veri bulunmaması, myom ile sarkom ayırımı yapmayı güçleştirmektedir. Malignite şüphesi olan vakalarda prognozu kötüleştirme potansiyeli olan morselasyon gibi işlemlerden kaçınılmalıdır. Küretaj gibi işlemlerin dahi prognozu kötüleştirilebileceği bildirilmektedir^(5, 9, 10).

Patolojik ve Moleküler Özellikler

Leiomyosarkomlar tek bir kitle halinde, veya myomatöz bir uterus varlığında en büyük kitle olarak görülürler. Genellikle 10cm çapa ulaşabilen hacimli tümörler olup, yalnızca %25 olguda kitle 5cm. den küçüktür. Kesit yüzeyi tipik olarak yumuşak, kabark, nekrotik, hemorajiktir ve leiomyomların belirgin kıvrımlı görünümünden yoksundur. "Leiomyosarkomun histopatolojik tanısı genellikle basittir, çünkü uterusun klinik olarak malign düz kas tümörlerinin çoğu, hiperselülarite, şiddetli nükleer atipi, 10 büyük büyütmede 15'in üzerinde mitoz ve koagülatif tümör nekrozu içerir." Peri- veya postmenopozal yaş, ektrauterin ekstansiyon, büyük çap (>10cm), kitlenin dış sınırlarının çevreye invazyonu, nekroz ve atipik mitotik şekilleri içeren bir veya daha fazla klinikopatolojik özellik tanımı destekler. (*Resim 1*)

Leiomyosarkomların 3 ana subtipi bulunmaktadır: iğsi (spindle) hücreli, epitelioid ve miksoid tip. Klasik iğsi hücreli tümörler tipik olarak eozinofilik sitoplazmalı iğsi şekilli hücrelerden oluşurlar, uzun, iç içe geçmiş, genellikle kompakt fakat nispeten düzensiz demetler halinde gelişim gösterirler. Genellikle nükleer pleomorfizm belirgindir, ancak uniform sitolojik özellikler sergilerler. İğsi leiomyosarkomların teşhisi üç özellikten ikisinin varlığını gerektirir: tümör nekrozu, belirgin sitolojik atipi ve ≥ 4 mitoz/mm² (0. 55 mm çapında ve 0.24mm²lik bir alanda ≥ 10 mitoz/10büyük büyütme alanında-HPF)). İğsi hücreli leiomyosarkomlar olguların %40-50 kadarında östrojen ve progesteron reseptörü ekspres ederler. İlaveten p16 ve/veya p53 overekspresyonu siktir⁽²⁾.



Resim 1. Leiomyosarkom olgusuna ait histopatolojik görünüm: (a ve b) Yaygın sellülarite artışı, pleomorfizm ve mitoz gösteren iğsi hücrelerden oluşan proliferasyon (a: H&Ex100; b: H&Ex200), (c) Yaygın hücresel atipi ve mitoz (beyaz oklar) ile pleomorfizm (H&Ex200).

Epiteloid leiomyosarkomlarda, %50'den fazlasının eozinofilik veya şeffaf sitoplazmalı poligon hücreler tarafından oluşturulduğu epiteloid görünüm mevcuttur. Bu epiteloid yapılar iç içe, kordon oluşturan nodüller

veya diffüz patternler oluştururlar. CD10, EMA (Epiteloid membran antijeni) ve sitokeratin pozitifliği sıkırtı⁽²⁾.

Miksoid tümörler genellikle az hücrelidir ve bol miktarda miksoid stroma içerirler. Belirsiz demetler halinde veya nodüler büyüme gösterebilirler. Hücreler desmin, h-caldemon ve düz kası aktin'i ekspres ederler. Tümör kötü diferansiye olduğunda, bu ekspresyon fokal veya zayıf karakterdedir⁽²⁾.

Genel olarak daha nadir varyantlar olarak kabul edilen epiteloid ve miksoid leiomyosarkomlar iğsi hücrelerle kıyaslandığında bunlarda nükleer atipi hafiftir ve 10 büyük büyütmede mitoz 3'ten azdır. Epiteloid tipte nekroz olmayabilir, miksoid tip genellikle hiposellülerdir. Şiddetli sitolojik atipi ve yüksek mitotik aktivite olmadığında her iki varyant, infiltratif sınırlarının bulunmasına bağlı olarak sarkom tanısı alırlar⁽²⁾.

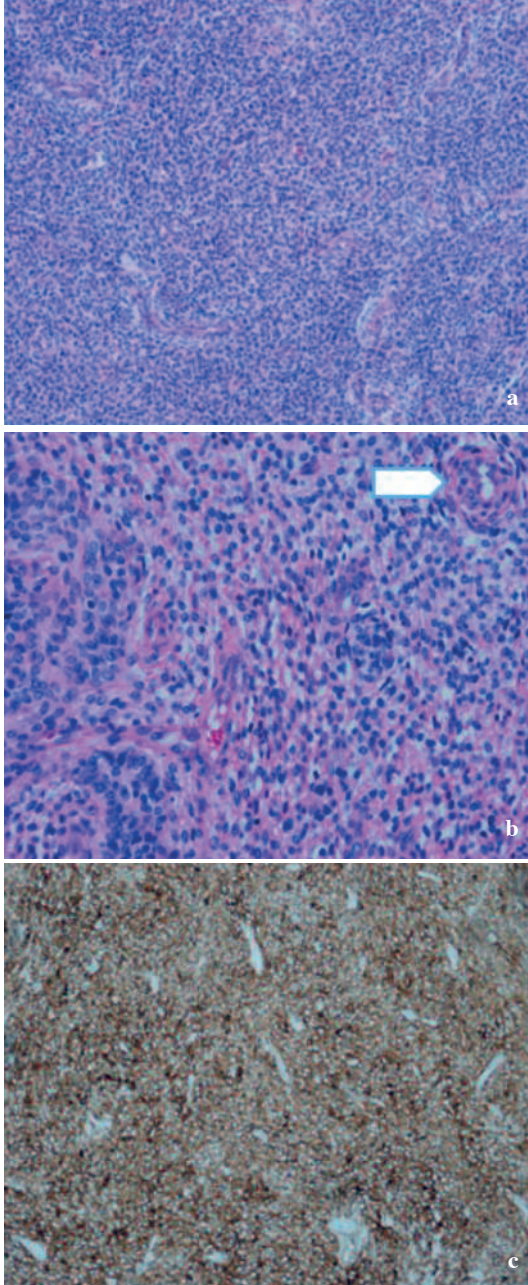
Endometriyumun yüksek dereceli sarkomları iki farklı antiteyi kapsar: yüksek dereceli ESS (HG-ESS) ve andiferansiye uterin sarkom (UUS).

HG-ESS, bazen düşük dereceli komponent de ihtiva eden, uniform, yüksek dereceli yuvarlak ve/veya iğsi morfolojiye sahip malign bir endometrial stromal tümördür. Bu tümörler geniş, geçirgen veya infiltratif tarzda büyüyebilir ve birden fazla invazyon paterni gösterebilir. Tipik olarak lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), canlı mitotik aktivite ve nekroz sergilerler (**Resim 2**). Moleküler yöntemlerle HG-ESS'lerin farklı subtipleri tanımlanmıştır. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi sonuçlarına göre HG-ESS aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir⁽²⁾:

1) YWHAЕ-NUTM2A/B füzyonlu HG-ESS: Eozinofilik sitoplazmaya ve düzensiz nükleer konturlara, veziküler kromatine ve değişken şekilde farklı nükleollere sahip yüksek dereceli nükleusları olan yuvarlak hücreler sergilerler. Fibromiksoid veya klasik LG-ESS komponenti içerebilirler. Yüksek dereceli komponent siklin D1, BCOR, KIT, CD56 ve CD99 için pozitif iken, DOG1 için negatiftir^(11,12).

2) ZC3H7B-BCOR füzyonlu HG-ESS: Bunlarda immunohistokimyasal incelemede tipik olarak siklin D1 pozitif iken, vakaların sadece yaklaşık %50'si BCOR pozitifdir. Bu grup tipik olarak değişken ER ve PR pozitifliği ile yaygın CD10 pozitifliği sergiler. Ayrıca fokal SMA ve caldesmon ekspresyonu görülürken desmin genellikle negatiftir. Tümörler, pan-TRK boyanması gösterebilir. BCOR internal tandem duplikasyon (ITD) tümörleri, ZC3H7B-BCOR tümörlerinden farklı bir immün profile sahiptir. CD10 için daha az pozitiflik gösterirken, siklin D1 ve BCOR için yaygın olarak

pozitifler, ancak ER ve PR için negatiftirler. Ayrıca desmin eksprese edebilirken, SMA ve caldesmon için negatiftirler^(13,14).



Resim 2. LG-ESS olgusuna ait histopatolojik görünüm: (a) Tipik füziyorm şekilde endometriyal stromal hücrelerin proliferasyonu (H&Ex100), (b) Arteriol çevresinde 'whorl' yapılanmaları ve hyalinize duvarlı damar yapıları (beyaz ok) (H&Ex200), (c) İmmünohistokimyasal olarak CD10 ile diffüz kuvvetli boyanma izlenmektedir (IHKx100).

3) HG-ESS NOS: Düşük dereceli bir endometriyal stromal komponenti olan yüksek dereceli bir sarkomdur⁽¹⁵⁾.

Gen füzyonunun veya BCOR ITD'nin gösterilmesi tanı için yardımcı olabilir. Bu bağlamda sıra dışı morfoloji sergileyen veya yüksek dereceli ya da rekürren hastalığı olanlarda FISH önerilebilir. ESS'larda temel patolojik ve moleküler düzeydeki farklılıklar (**Tablo 1**)'de sunulmuştur⁽²⁾.

Tablo 1. ESS'larda patolojik, moleküler farklılıklar ve alt tiplerin prognozla ilişkisi.

	LG-ESS (Resim 2)	HG-ESS (YMHAЕ füzyonlu)	HG-ESS (BCOR füzyonlu)
Özellik	Proliferatif faz endometriyal stromaya benzer uniform hücreler	LG-ESS ile birlikte olabilir	Miksoid zeminde işi ve yuvarlak hücre morfolojisi
ER/PR	+	- (LG-ESS alanları hariç)	-/fokal
CD10	+	-	±
Cyclin D1	-	+++	+++
BCOR	-	+	± +++ (BCOR ITD)
KIT	-	+	
Moleküler değişiklik	JAZF1/SUZ12 JAZF1/PHF1 füzyonları	YMHAЕ/ NUTM2A-B füzyonu	ZC3H7B/BCOR füzyonu veya BCOR ITD
Prognoz	İyi	Kötü	Kötü

Andiferansiye uterus sarkomu (UUS) olguları daha çok dışlama tanısı şeklinde tanı alırlar. Bu sarkomlar, tanımlanabilir bir farklılaşma çizgisi göstermezler ve heterojen bir grup olarak kabul edilirler. Tipik olarak destrüktif bir myometrial invazyon paterni sergilerler. UUS tipik olarak tek tip veya pleomorfik epitelooid tabakalardan ve/veya canlı mitotik aktivite ile ilişkili işi hücrelerden oluşur. Nekroz ve LVSI sıklıkla görülür. Tümörler genellikle p53 ve p16 için pozitif ve bazıları ER ve/veya PR için pozitif ve CD10 için değişken pozitiflik gösterebilir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

En sık gözlenen histopatolojik tip olan leiomyosarkomların ayırıcı tanısı rutinden farklı histolojik özellikleri olan ve sıra dışı büyüme paterni gösteren benign düz kas tümörleri ile atipik düz kas tümörlerini (malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörleri- STUMP) içerir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanı kriterlerinin kullanılmasıyla, geçmişte iyi diferansiye veya düşük grade'li leiomyosarkom olarak kabul edilen bazı myom varyantlarının ayırıcı tanısı daha kolay hale gelmiştir⁽¹⁾. Bir Norveç çalışmasında önceden leiomyosarkom tanısı alan olguların WHO kriterlerine göre tekrar değerlendirilmesiyle olguların ancak 259'unda (%73) tanı doğrulanırken, 97 olgu (%27) leiomyom veya leiomyom varyantı olarak kabul edilmiştir⁽⁶⁾.

Tanı

Premenopozal bir hastada intermenstrüel kanama veya postmenopozal bir hastada vajinal kanama, lezyonun büyüklüğüne bağlı olarak vajina veya karında bası hissi sık görülen yakınmalardır. Postmenopozal kanama nedeniyle endometriyal örnekleme yapılan hastaların yaklaşık %50'sinde sonuç yanlış negatif çıkarılabilir⁽⁵⁾. Uterusta kitle nedeniyle ortaya çıkan şikayetlerle başvuran hastada tanıda ilk yaklaşım genellikle ultrasonografidir. Şüpheli durumda sonraki inceleme pelvik MR görüntülemesidir. Lenfadenopati varlığı, endometriyuma göre yüksek difüzyon ağırlıklı görüntüleme sinyali ve düşük belirgin difüzyon katsayısı gibi parametrelerin dikkate alındığı bir tanı algoritmasının, malign sarkomların atipik leiomyomlardan ayırt edilmesini sağlayabileceği gösterilmiştir⁽¹⁸⁾.

Atipik leiomyomların sarkomlardan ayırımında PET-BT de değerli bilgiler verebilir. Tanıda değerli olabilecek spesifik bir tümör belirteci bulunmamaktadır. Tanıda endometriyal biyopsinin sensitivitesi düşüktür. Tanı genellikle cerrahi materyalin incelemesiyle konur. Transabdominal biyopsi peritoneal yayılım riskini artırabileceği için önerilmez⁽²⁾.

Her ne kadar uterin sarkom olguları çoğunlukla postoperatif olarak tanı alsalar da, bu olgularda intraoperatif frozen section inceleme güvenilir olabilir. Luk ve ark. nın çalışmasında uterus düz kas tümörü nedeniyle opere edilen 112 vakalık seride, nihai patolojide leiomyosarkom olduğu saptanan 9 olgunun 8'i intraoperatif frozen section incelemede doğru tanı almıştır⁽¹⁹⁾.

Evrelendirme

Uterus sarkomlarının evrelemesinde TNM/ FIGO sınıflandırması kullanılmaktadır. Leiomyosarkom ve endometriyal stromal sarkom benzer şekilde sınıflandırılırken, adenosarkom evrelemesi farklılıklar arz etmektedir (**Tablo 2**)⁽²⁾.

Tedavi

Grade'den bağımsız olarak uterin sarkomlarda standart tedavi cerrahidir. Fragmentasyondan kaçınarak yapılmış ve negatif cerrahi sınırların elde edildiği komplet rezeksiyon, tedavide altın standarttır. Standart işlem total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomidir. İnsidental tanı alan olgular, komplet cerrahi tedavi amacıyla ikinci bir cerrahi için değerlendirilmelidir. Morselasyon uygulanan hastalarda tamamlayıcı cerrahi yanı sıra, abdominoplevik boşluğu değerlendirmek ve peritoneal biyopsiler almak için ikinci bir girişim gerekebilir⁽²⁾.

Tablo 2. Uterus sarkomlarında evreleme

(Pérez-Fidalgo ve ark.nın makalesinden⁽²⁾ alınmıştır).

Evre	Histopatoloji	
	Leiomyosarkom/ ESS	Adenosarkom
I	Uterusa sınırlı	
IA	Tümör çapı ≤5cm	Endometriyum ve/veya endoserviks sınırlı
IB	Tümör çapı >5cm	<%50 myometriyal invazyon
IC	-	≥%50 myometriyal invazyon
II	Uterusu aşan; pelvis içine sınırlı hastalık	
IIA	Adneksiyel tutulum	
IIB	Diğer pelvik yapıların tutulumu	
III	Abdominal organ tutulumu	
IIIA	Tek odak	
IIIB	Birden fazla odak	
IIIC	Rejyonal lenf nodu tutulumu	
IVA	Mesane veya rektum invazyonu	
IVB	Uzak metastaz	

Premenopozal dönemde erken evre olduğu düşünülen leiomyosarkom olgularında, over koruyucu cerrahi sağkalımı olumsuz etkilemez⁽²⁰⁾. LG-ESS'larda total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi önerilen tedavidir. Over koruyucu cerrahi ancak genç hastalarda tümörün hormon reseptör durumu dikkate alınarak düşünülebilir, nihai karar detaylı bilgilendirme neticesinde alınmalıdır^(21, 22).

Rutin sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi önerilmemektedir⁽²³⁾. Lenf nodu rezeksiyonu, preoperatif görüntülemeye veya intraoperatif değerlendirilmeye lenf nodu metastazı bulguları varsa faydalı olabilir⁽²⁴⁾.

İleri evre hastalıkta rezidü tümör bırakılmadan (RO) yapılmış maksimal sitoredüksiyon, sağkalımı anlamlı düzeyde iyileştirir. Rezidüel hastalık kötü prognoz açısından belirleyicidir^(25, 26). İnoperabl hastalarda kemoterapi, eksternal pelvik radyoterapi, brakiterapi gibi seçenekler ayrı ayrı veya kombinasyonlar halinde uygulanabilir⁽²³⁾.

Prognoz

Uterin leiomyosarkomlar kötü prognozlu, oldukça agresif tümörlerdir. Rekürrens %53-71 oranında görülür ve 5 yıllık sağkalım %40-50 civarındadır. Histopatoloji dışında ileri yaş, pozitif cerrahi sınır, yüksek mitotik indeks, vasküler invazyon kötü prognostik faktörler arasındadır. En önemli iyatrojenik prognostik faktörler morselasyon veya myomektomi gibi işlemlerle tümör fragmentasyonudur⁽⁵⁾.

LG-ESS için en önemli prognostik faktör tümör evresidir. Sırasıyla 5 ve 10 yıllık sağkalım %80-90 ve %70 civarındadır. Tümör uterusa sınırlı olduğunda bu rakamlar %100 ve %90 iken, daha ileri evrelerde %40'a düşmektedir. Pozitif hormon reseptör pozitifliği

genel sağkalım açısından iyi bir prognostik faktördür. Over koruyucu cerrahi uygulanan LG-ESS tanılı hastalarda sağkalım etkilenmeksizin rekürrens riskinin artabileceği göz önünde tutulmalıdır. Lenf nodu tutulumunun prognoz üzerine etkisi yok gibi gözükmektedir⁽⁵⁾.

HG-ESS vakalarında prognoz LG-ESS ile kıyaslandığında daha kötü, agressif seyir gösteren andiferansiye uterin sarkomlara göre daha iyidir. Ancak HG-ESS genellikle ileri evrelerde saptanır ve medyan sağkalım 1-2 yıl civarındadır⁽⁵⁾.

Adenosarkomda sarkomatöz aşırı büyüme olmayan hastalarda rekürrens %15-25 iken, bu durumun varlığında %45-70 rekürrens söz konusudur. Derin myometriyal invazyon, lenf nodu tutulumu, ileri derecede malign heterolog stromal komponent ve/veya ekstra-uterin yayılım, rekürrens riskini artıran diğer durumlardır. Tipik sarkomlarda mortalite %10-25 iken, sarkomatöz aşırı büyüme olan adenosarkomlarda bu rakam %75'lere çıkar⁽⁵⁾.

Metastatik veya rekürren uterin sarkomlarda sistemik tedavinin veya radyoterapinin etkisi sınırlı olduğundan, uygun vakalarda cerrahi şansı değerlendirilmelidir. Diğer histolojilerden farklı olarak LG-ESS olgularında rezidüel tümör veya rekürren hastalık varlığında bu hastalarda yüksek oranda östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu olması nedeniyle, gestajenlerin veya aromataz inhibitörlerinin tedavide yeri vardır. Bu amaçla bu hastalarda gestajen olarak medroksiprogesteron asetat 200 mg/gün veya megestrol asetat 160 mg/gün; alternatif olarak aromataz inhibi-

torleri (letrozol 2.5 mg/gün, anastrozole 1 mg/gün veya eksemestan 25 mg/gün) kullanımının pozitif etkileri vardır. Uterus sarkomunun risk faktörleri arasında yer alan tamoksifen endokrin tedavide önerilmemektedir⁽⁵⁾.

Sonuç:

- Uterin sarkomlar daha çok 50'li ve daha ileri yaşlarda görülmektedir
- Risk faktörleri arasında ekzojen hormon kullanımı, obezite, tamoksifen tedavisi ve pelvik radyoterapi öyküsü sayılabilir
- Leiomyosarkomlarda daha agressif seyir olmakla birlikte uterusa sınırlı hastalık daha iyi prognozla birlikte
- Rezidü hastalık bırakmaksızın cerrahi tedavi altın standarttır. Bu amaçla uterusa sınırlı olduğu öngörülen hastalıkta ooforektomi ile birlikte veya overler korunarak histerektomi uygulanmalıdır. Yönetimde rutin lenfadenektominin yeri yoktur.
- Cerrahi sırasında tümör fragmantasyonundan ve morselasyondan kaçınılması hayati önem taşır.
- Hormonal tedavinin etkili olabildiği LG-ESS histolojisi dışında diğer histolojilerde, rekürren veya rezidü hastalıkta cerrahi dışında diğer seçeneklerin prognoza etkisi sınırlıdır. Cerrahi uygun olmayan vakalarda tek başına veya kombine kemoterapi, radyoterapi gibi seçenekler değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- (1) Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 143 Suppl 2: 51-58.
- (2) Pérez-Fidalgo JA, Ortega E, Ponce J, Redondo A, Sevilla I, Valverde C, Isern Verdum J, de Alava E, Galera López M, Marquina G, Sebío A. Uterine sarcomas: clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up, by Spanish group for research on sarcomas (GEIS). *Ther Adv Med Oncol.* 2023; 15: 17588359231157645.
- (3) Bužinskienė D, Mikėnas S, Drąsutienė G, Monigirdas M. Uterine sarcoma: a clinical case and a literature review. *Acta Med Litu.* 2018; 25 (4): 206-218.
- (4) <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/cancer-site/Uterine%20corpus>.
- (5) Denschlag D, Ackermann S, Battista MJ, Cremer W, Egerer G, Fehr M, Follmann M, Haase H, Harter P, Hettmer S, Horn LC, Juhasz-Boess I, Kast K, Köhler G, Kröncke T, Lindel K, Mallmann P, Meyer-Steinacker R, Mustea A, Petru E, Reichardt P, Schmidt D, Strauss HG, Thiel F, Ulrich UA, Vogl T, Vordermark D, Wallwiener M, Gass P, Beckmann MW. *Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, April 2021). Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2022; 82 (12): 1337-1367.
- (6) Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000

- including 419 patients. *Histopathology*. 2009; 54 (3): 355-64.
- (7) Hosh M, Antar S, Nazzal A, Warda M, Gibreel A, Refky B. Uterine Sarcoma: Analysis of 13, 089 Cases Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26 (6): 1098-104.
- (8) Lewis N, Soslow RA, Delair DF, Park KJ, Murali R, Hollmann TJ, Davidson B, Micci F, Panagopoulos I, Hoang LN, Arias-Stella JA 3rd, Oliva E, Young RH, Hensley ML, Leitao MM Jr, Hameed M, Benayed R, Ladanyi M, Frosina D, Jungbluth AA, Antonescu CR, Chiang S. ZC3H7B-BCOR high-grade endometrial stromal sarcomas: a report of 17 cases of a newly defined entity. *Mod Pathol*. 2018; 31 (4): 674-684.
- (9) Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, Iwasa A, Takahira T, Kaneki E, Kobayashi H, Wake N, Tsuneyoshi M. Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32 (8): 1228-38.
- (10) Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, Kaneki E, Kobayashi H, Wake N, Tsuneyoshi M. Coincident expression of beta-catenin and cyclin D1 in endometrial stromal tumors and related high-grade sarcomas. *Mod Pathol*. 2010; 23 (2): 225-34.
- (11) Halbwedl I, Ullmann R, Kremser ML, Man YG, Isadi-Moud N, Lax S, Denk H, Popper HH, Tavassoli FA, Moinfar F. Chromosomal alterations in low-grade endometrial stromal sarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma as detected by comparative genomic hybridization. *Gynecol Oncol*. 2005; 97 (2): 582-7.
- (12) Abdel Wahab C, Jannot AS, Bonaffini PA, Bourrillon C, Cornou C, Lefrère-Belda MA, Bats AS, Thomassin-Naggara I, Bellucci A, Reinhold C, Fournier LS. Diagnostic Algorithm to Differentiate Benign Atypical Leiomyomas from Malignant Uterine Sarcomas with Diffusion-weighted MRI. *Radiology*. 2020; 297 (2): 361-371.
- (13) Lok J, Tse KY, Lee EYP, Wong RWC, Cheng ISY, Chan ANH, Leung CKL, Cheung ANY, Ip PPC. Intraoperative Frozen Section Biopsy of Uterine Smooth Muscle Tumors: A Clinicopathologic Analysis of 112 Cases With Emphasis on Potential Diagnostic Pitfalls. *Am J Surg Pathol*. 2021; 45 (9): 1179-1189.
- (14) Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer*. 2008; 112 (4): 820-30.
- (15) Yoon A, Park JY, Park JY, Lee YY, Kim TJ, Choi CH, Bae DS, Kim BG, Lee JW, Nam JH. Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system: a multicenter review of 114 cases. *Gynecol Oncol*. 2014; 132 (1): 70-5.
- (16) Bai H, Yang J, Cao D, Huang H, Xiang Y, Wu M, Cui Q, Chen J, Lang J, Shen K. Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of 153 cases. *Gynecol Oncol*. 2014; 132 (3): 654-60.
- (17) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
- (18) Benson C, Miah AB. Uterine sarcoma - current perspectives. *Int J Womens Health*. 2017; 9: 597-606.
- (19) Malouf GG, Lhommé C, Du villard P, Morice P, Haie-Meder C, Pautier P. Prognostic factors and outcome of undifferentiated endometrial sarcoma treated by multimodal therapy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013; 122 (1): 57-61.
- (20) Leath CA 3rd, Huh WK, Hyde J Jr, Cohn DE, Resnick KE, Taylor NP, Powell MA, Mutch DG, Bradley WH, Geller MA, Argenta PA, Gold MA. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2007; 105 (3): 630-4.



YAZIM KURALLARI

Kanser Gündemi, Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSVM Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçedir. Yazıların TDK'nin Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler, Türk Tıp Terminolojisinde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulması istenen makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4000 kelimeyi aşmamalı, sayfanın sağ ve sol yanlarından ikişer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto "Times New Roman" yazı karakterinde, tek satır aralıkla ve her sayfa 200 kelimeyi aşmadan tam blok olarak yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli, metin içinde atıfları yapılmalı ve

gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Resimler, makale haricinde ayrıca, photoshop dosyası olarak (tiff, jpeg veya eps formatında), genişliği en az 7 cm olacak şekilde ve 300 dpi çözünürlükle gönderilmelidir.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı, 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar), aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir.

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In (Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa.

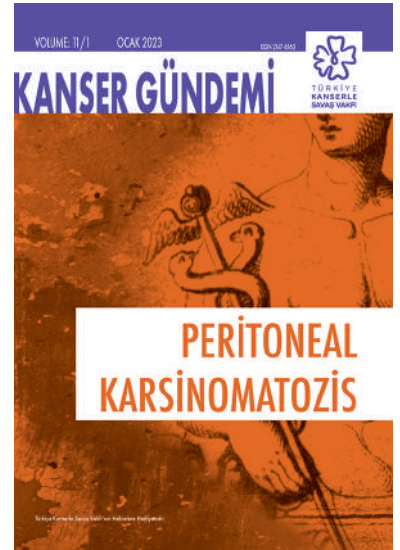
ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa.

MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, dergi adı, yıl, volume, sayfa.

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi