

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ

The Turkish Journal of Gynecologic Oncology

Editör (Editor in Chief)

Ali AYHAN

Yardımcı Editörler (Deputy Editors)

Kunter YÜCE—Macit ARVAS
U. Fırat ORTAÇ—M. Faruk KÖSE
Çağatay TAŞKIRAN—Polat DURSUN

Sahibi (Owner)

Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği adına
Ali AYHAN

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü (Editorial Manager)

Tevfik GÜVENAL

Baskı (Printing)

Ayrıntı Basımevi - İvedik Organize
Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A
Ostim/ANKARA
Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92
Faks: (0312) 394 55 94 • Sertifika No: 13987

Teknik Hazırlık (Technical Assistance)

İhsan AĞIN

Basım Tarihi

2017

Yönetim Yeri (Editorial Address)

Selami Ali Mah. Bağlarbaşı Nuh Kuyusu Cad.
Ekşioğlu İkizdere Apartmanı 251/14
Üsküdar/İSTANBUL
web: www.trsgo.org

Yılda dört kez yayınlanır

(Published four times a year)

Asitsiz kağıda basılmıştır

(Printed on acid-free paper)

Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği'nin

Resmi Yayın Organıdır ve bölgesel süreli yayındır

(The Official publication of
Turkish Gynecologic Oncology Society)
web: www.trsgo.org

ISSN: 2148-5372

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ

The Turkish Journal of Gynecologic Oncology

2017-3

Ulusal Yayın Kurulu (National Editorial Board)

Aytekin Altıntaş	ADANA	Kadir Güzin	İSTANBUL
Özcan Balat	GAZİANTEP	Ali Haberal	ANKARA
Cem Baykal	İSTANBUL	Fadıl Kara	AMASYA
Ergin Bengisu	İSTANBUL	Derin Kösebay	İSTANBUL
Sinan Berkman	İSTANBUL	Nil Mandel	İSTANBUL
Tugan Beşe	İSTANBUL	Mutlu Meydanlı	ANKARA
Tufan Bilgin	BURSA	Anıl Onan	ANKARA
Hasan Bozkaya	TRABZON	Hakan Ozan	BURSA
Çetin Çelik	KONYA	Sinan Özalp	ESKİŞEHİR
Hüsnü Çelik	ADANA	Demir Özbaşar	ANKARA
Murat Dede	ANKARA	Bülent Özçelik	KAYSERİ
Fuat Demirkıran	İSTANBUL	Aydın Özşaran	İZMİR
Yılmaz Dikmen	İZMİR	Mesut Özsoy	ANKARA
Saffet Dilek	MERSİN	Serdar Serin	KAYSERİ
İlkkın Dunder	İSTANBUL	M. Emin Soysal	ANTALYA
Hüsnü Gökaslan	İSTANBUL	Tayyup Şimşek	ANTALYA
Ferhat Güçer	İSTANBUL	Ekrem Tok	MERSİN
Talip Gül	DİYARBAKIR	Gökhan Tulunay	ANKARA
Nilüfer Güler	ANKARA	Turhan Uslu	İZMİR
Murat Gültekin	ANKARA	Orhan Ünal	SAKARYA
Haldun Güner	ANKARA	M. Ali Vardar	ADANA
Mete Güngör	İSTANBUL	Ali Yanık	SİVAS
Tayfun Güngör	ANKARA	Müfit Yenen	ANKARA
Tevfik Güvenal	MANİSA	Sema Zergeroğlu	ANKARA

Uluslararası Yayın Kurulu (International Editorial Board)

David Atallah	LÜBNAN	Andrea Mariani	ABD
Ayşe Ayhan	JAPONYA	Farr Nezhat	ABD
Neville Hacker	AVUSTURALYA	Denis Querleu	FRANSA
Ali Küçükmetin	İNGİLTERE	Yukio Sonado	ABD

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ

YAZIM KURALLARI

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi International Committee of Medical Journal Editors-2001 (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) kuralları temel alınarak hazırlanmıştır.

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi yılda dört kez yayınlanır. Derginin yazı dili Türkçe olup Jinekolojik Onkoloji alanındaki klinik ve deneysel çalışmalara dayalı orijinal araştırma yazıları, derlemeler, orijinal olgu sunumları ve editöre mektuplar yayınlanır. Jinekolojik cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, patoloji, sitoloji, endokrinoloji, genetik, moleküler biyoloji ve epidemiyoloji temelinde Jinekolojik onkoloji ile ilgili tüm branşlar tarafından hazırlanan çalışmalar kabul edilmektedir. Gönderilen yazılar adı gizli tutulan iki hakem tarafından yayınlanmaya yeterliliği yönünden değerlendirilerek kabul veya red edilmektedir. Yazılar aşağıda belirtilen kurallara göre hazırlanmalı ve

Ali Ayhan

Editör, Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi

Güneş Tıp Kitabevi, M. Rauf İnan Sokak No: 3/B

06410-Sıhhiye, Ankara-TURKEY

e-posta: jinekolojikonkoloji@guneskitabevi.com

Adresine gönderilmelidir. Ayrıca derginin yardımcı editörlerine veya bölgesel sorumlularına da gönderilebilir. Postadaki kayıp ve gecikmeler dergimizin sorumluluğu dışındadır.

Tüm yazılar çalışmanın ana bulgularını içeren bir üst yazı ile gönderilmelidir. Üst yazıda çalışmanın başlığı, türü, -makalenin içeriği konusunda uzlaşmak yazarların sorumluluğunda olduğundan- yazarların tümünün imzası ve daha önce başka bir yerde yayınlanmadığına veya eş zamanlı olarak başka bir dergiyeye gönderilmediğine dair yazarların taahhütü olmalıdır. Daha önce sunulmuş bildiriler yer ve tarih belirtmek koşulu ile yayınlanabilir. Yazı, şekil, tablo, resim ve grafikler üç kopye halinde basılı olarak ve ayrıca elektronik ortamda da (disket, CD, vb.) gönderilmelidir. Daha sonra çıkacak sorunları önlemek için yazarlara yazılarının bir kopyesini saklamaları önerilir.

Elektronik Makale Gönderimi

Çalışmalar www.jinekolojikonkoloji@guneskitabevi.com adresine e-mail eklentisi olarak da gönderilebilir. Elektronik olarak gönderilen çalışmaların ayrıca basılmış şekilde gönderilmelerine gerek yoktur. Böylece posta yolu ile doğacak gecikmelerin önüne geçilebilecektir. Yazılar ve de tablolar "Word" dosyası olarak gönderilmeli; şekil, grafik ve fotoğraflar ise yazının içine konulmadan "JPEG" dosyası olarak gönderilmelidir. Ayrıca, tüm yazarlarca imzalanmış üst yazı "Scan" edilerek gönderilmelidir.

Yazının Hazırlanması

Yazılar Türkçe olarak hazırlanmalıdır. Yazılar standart A4 beyaz kağıt üzerine çift aralıklı olarak, kağıdın sadece bir yüzüne, 'Times New Roman' karakteri ile yazı boyutu 12 punto ve kenarlardan 2.5 cm boşluk bırakılarak hazırlanmalıdır. Sırasıyla şu bölümlerden oluşmalıdır: Başlık sayfası, Türkçe ve İngilizce özet, anahtar sözcükler, makale, teşekkür, kaynaklar, makale özeti, tablo, grafik ve şekiller. Her bir sayfa başlık sayfasından başlanarak numaralanmalı ve sayfa numaraları sağ üst köşeye yazılmalıdır.

Gözlemsel ve deneysel çalışmalarla ilgili araştırma yazıları şu başlıkları içeren alt bölümlere ayrılmalıdır: Giriş, Materyal ve Metod, Sonuçlar ve Tartışma. Materyal-metod ve sonuçlar bölümleri açıklamaya yardımcı olmak üzere ilave alt başlıklar kullanılarak hazırlanabilir. Olgu sunumlarında giriş, olgu sunumu ve tartışma bölümleri bulunmalıdır. Derleme yazılar ve editöre mektuplar kendine özgü alt başlıklardan oluşabilirler. Derleme türündeki yazılar editörler kurulu tarafından önceden planlandığı için bu tür çalışmalar gönderilmeden önce kurul onayı alınmalıdır.

Başlık Sayfası

Bu sayfa şu bilgileri içermelidir: 1) Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı, 2) Yazarların açık ad ve soyadları, ünvanları, 3) Dergide sayfa üstlerine yazılmak üzere 60 karakteri geçmeyecek şekilde kısa başlık, 5) Çalışmanın türü, 6) Çalışmanın yapıldığı klinik, bölüm ve enstitülerin isimleri, 7) Sorumlu yazarın telefon, faks ve e-posta da dahil olmak üzere ayrıntılı yazışma adresi. Yazar sayısı araştırma makalelerinde 7'yi, olgu sunumlarında 5'i, derleme ve editöre mektuplarda 5'i geçmemelidir. Ancak çok merkezli çalışmalarda en fazla 12 yazara izin verilmektedir.

Özet

Yurt dışından gelen makalelerde Türkçe özet ve anahtar sözcük zorunluluğu olmasa da her yazıda her biri 250 kelimeyi aşmayacak şekilde İngilizce ve Türkçe özet bulunmalıdır. Bu bölümde amaç, materyal ve metod, sonuçlar ve tartışma altbaşlıkları olmalıdır. Olgu sunumlarında amaç, olgu sunumu ve tartışma bölümleri olmalıdır. Derleme yazıların özetleri, derlemenin önemli noktalarını kısa bir değerlendirmesi olmalıdır. Editöre mektuplarda özet yazılmamalıdır.

Anahtar Sözcükler

Araştırma yapan araştırmacılarca kullanılmak üzere en fazla 6 (altı) adet anahtar sözcük verilmelidir. Index Medicus'taki Medical Subjects Headings listesine uygun sözcükler kullanmaya özen gösterilmelidir.

Giriş

Okuyucuyu problem ve diğer yazarların bu konudaki bulguları hakkında bilgilendirmek amaçlanmalıdır. Çok önemli makaleler referans olarak kullanılmalı ve çalışmanın amacı hakkında açık ve ayrıntılı bilgi verilmelidir.

Materyal ve Metod

Çalışmanın tüm ayrıntıları açıkça belirtilmeli ve klinik, teknik veya deneysel yöntemler tekrarlanabilecek şekilde tüm ayrıntıları ile açıklanmalıdır. Yöntemle ilgili daha önce yayınlanmış olan yazılar kaynak gösterilmelidir.

Sonuçlar

Bulgular hiçbir yorum katılmadan belirtilmelidir. Tablo, şekil veya grafiklerdeki verilerin tekrarı olmamalıdır.

Tartışma

Bulgular, diğer yazarların önceki çalışmalarındaki bulgularla ilişkilendirilir ve bu veriler üzerine yorum yapılır. Bu bulguların deneysel araştırma veya klinik uygulama alanına katkıları da açıklanmalıdır.

Teşekkür

Kısaca verilmelidir.

Kaynaklar

Yazı içinde ilgili yerde parantez içinde kullanılmalı ve bu sıraya göre numaralandırılarak dizilmelidir. Yazarlar kaynakların doğruluğundan kendileri sorumludur. Altı yazara kadar olan yazılarda yazarların tamamı yazılmalı daha fazla ise ilk üçü yazılarak İngilizce yazılarda 'et al.'; Türkçe yazılarda 'et al.' şeklinde kısaltılmalıdır. Dergi kısaltmaları Index Medicus'a uygun olmalıdır. Olgu sunumlarında en fazla sekiz kaynak gösterilmelidir. Kaynaklar aşağıda açıklanan formatta düzenlenmelidir.

a. Kaynak bir dergi ise:

Sloan AER, Powers ME. A perspective on popular perceptions of adverse reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 1986;78:127-132.

b. Kaynak bir kitap ise:

DiSaia PJ, Creasman WT: Clinical Gynecologic Oncology, 5. ed., Baltimore, Mosby-Year Book Inc., 1997.

c. Kitaptan bir bölüm ise:

Clague JE, Horan MA. Injury in old age. In: Evans JG, Williams TF, Beattie BL, Michel JP, Wilcock GK (eds). Oxford Textbook of Geriatric Medicine. Oxford University Press. NY, USA, 2000; 98-102.

Makale Özeti

İçindekiler bölümünde başlığın altında kullanılmak üzere çalışma en fazla 25 kelimeyle özetlenmelidir.

Tablolar

Tablolar yazıyı tamamlamalı, yazıdaki verilerin tekrarı olmamalıdır. Her tablo ayrı bir sayfada olmalı ve ayrı ayrı 'Roman rakamları ile' numaralandırılmalıdır. Açıklayıcı bilgiler 'dipnot' şeklinde verilmeli ve dipnot üst simge şeklindeki harflerle belirtilmelidir. Tablolar yazıdaki sıraya göre numaralandırılmalıdır.

Şekil, Grafik ve Fotoğraflar

Aynı sonuçlar ya tablo ya da grafik olarak verilmeli ikisi birden olmamalıdır. Bütün şekiller, ayrı ayrı 'Arabic' olarak numaralanmalı ve yazıdan ayrı olarak sunulmalıdır. Yayıncının bu materyalleri küçültme veya büyültme hakkı saklıdır. Ok işaretleri, harfler ve numaralar profesyonelce yerleştirilmeli eğer yapılamazsa, gerçek şekil veya fotoğraf üzerine değil, yapılandırılan bir materyal üzerine yazılmalıdır. Şekil altı açıklamalar kısa olmalı dört veya beş satırı geçmemelidir. 'Açıklama için makaleye bakınız' şeklindeki yazılardan kaçınılmalıdır. Tablo, şekil ve grafiklerin listesi ayrı bir sayfada verilmelidir.

Proof

Sadece sorumlu yazara gönderilecek olup sadece gerekli değişiklikler yapılarak en kısa sürede geri gönderilmelidir. Yeni eklemeler yapılmamalıdır.

Haklar

Dergide yayınlanan yazıların yayın hakkı yayınlanmaya kabul'den itibaren Güneş Tıp Kitabevi'ne aittir. Yazıların etik ve bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Yazarlara telif ücreti ödenmemektedir.

Yukarıda belirtilen şartları sağlamayan makaleler, ilgili şartların tamamlanması için yazarlarına iade edilecektir.

THE TURKISH JOURNAL OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

- Original research papers and case reports about women's health, reproductive physiology and health are considered to be published in this journal. The reviews of the authors who are invited by the editorial board are to be considered.
- Languages of the journal are Turkish and English.
- Uploading the articles via the internet (<http://trsgo.dergisi.org/submit>) is suggested in order to assess articles faster.
- The editor get the articles which are stylistically appropriate analysed by advisors. When deemed necessary, they are sent to other advisors or published after the necessary changes are carried out by authors.
- Any of the authors can not be removed from the author's list without a written consent of all the authors. No person can be added to the list as the author or the order of authors cited in the list cannot be changed.
- All authors should indicate that they contribute to this journal academically and scientifically and they share the scientific and ethical responsibility of the journal in a cover letter.

Thereafter, a form will be sent to authors and the authors will be requested to fax or send this form upon signing it.

Scientific Responsibility

- Authors should plan or perform the work of their article themselves. They should write the article or revise it, make a statistical assessment or approve its final state to be sent to the publisher. The convenience of the articles to scientific rules is under the responsibility of the authors.
- The analysis of a hypothesis in research papers is performed with the statistical assessment of the data. Before articles are sent, they should be evaluated by a biostatistical expert. If biostatistical expert is not among the listed authors, then s/he should be cited in the acknowledgement part of the article. In a statistical assessment, the quantity of the findings should be indicated and measurement errors or confidence interval should be shown with coherent rates when possible. Statistical concepts, abbreviations and symbols should be described. The statistical appropriateness for the journal could be found on-line at www.acponline.org/journals/resource/unifreq.htm

Ethical Responsibility

- Before the article is published, authors should sign and notify the form of "copyright and financial support agreement". The written form showing that the consent and support of supervisory and ethical board are provided or the principles about human experiments laid down in Helsinki Agreement (which was adopted in 1975) (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) are complied with or not and the consent is obtained from people participated in the research after they are instructed should be affixed in the MATERIALS AND METHODS section.
- If animals are used in researches, then the authors should notify that they protect animals' rights and they are given approval from ethics committee of their institutions.
- If there is a direct or indirect commercial link in the article or an institution/a firm that gives financial support for the research, the authors should describe this commercial relationship (consultation or other agreements) with this commercial product, drug or firm that is benefited from on the front page.

Evaluation of the Article In Terms of the Language It Is Written

- Turkish articles should be based on Turkish dictionary and medical terms dictionary of The Turkish Linguistic Society. English abstracts should be evaluated by linguistic experts and the expert's consent should be particularly indicated to the editor on the presentation page.
- When the written text (after approved for publishing) is published, it is accepted that it belongs to the journal and its copyright (The Turkish Society of Gynecologic Oncology) is transferred to the publisher.
- The editor does not accept the responsibility of any injury or loss to any commodity or people which can be caused by The Turkish Society of Gynecologic Oncology and the publisher.

Preparation of the Text

"The journal" uses a sample pattern for the articles sent to medical journals. The text should be written on a compatible Microsoft Word file in double space and boldface, a white and A4 paper with at least 25 mm margin on one side. The extension of the file should be *.doc.

The following article components should be written in a new blank page:

Page 1, General Heading, maximum 40 characters including spaces.

Page 2, Heading, Complete Heading, full names of authors and their academic status, addressees, approved financial support (fund)

Page 3, Abstract, Key Words, Abstract should include the target, planning, establishment of the experiment, patients, results and discussion. It should not exceed 250 words. 3 to 10 key words should be defined below the abstract. The abstract should include structural features. (It should be a structured abstract)

- Aim:
- Material & methods
- Results
- Conclusions

The following sections should be included to the article below the abstracts.

- Introduction
- Materials and Methods
- Results
- Discussion
- Acknowledgement
- Bibliography
- Tables and explanations

All individuals that are presented as authors should be qualified in authoring. Each author should contribute to the research sufficiently. Generally more than six authors are not deemed convenient.

Page 4, Heading, abstract and key words should be prepared in English. This page shall include the features of the third page. The page written in English shall be reviewed by a professional linguistic expert, if deemed necessary. This page shall be used by foreign indexes.

Acknowledgements

The people who contribute to the research not as an author but as an intellectual can be written here with their functions. Example: "Scientific Adviser", "Data Collector" or "Clinician". To write down these people's name, their consent is required. The authors are responsible for providing the written consents.

References

References should be numbered as in the order they are cited in the article. The references cited in tables and figures for the first time should be stated in the text, where the tables and figures are explained, as well. References should be written in arabic letters within brackets.

Presentations, unpublished observations and self-assessments should not be used as references. Non-verbal references can be written in brackets. The original journal should be indicated and the expression of "to be published" should be affiliated to articles which are not published but accepted as references. References should be verified with the original documents of the authors.

The titles of journals should be in accordance with abbreviations determined in Index Medicus. All the authors of the article should be cited. If the number of the authors are over six, "et al." should be used for the seventh author.

Examples

Article in a journal

1. Takihara H, Sakatoku J, Cockett ATK. The pathophysiology of varicocele in male infertility. *Fertil Steril* 1991; 55: 861- 8.

Books

2. Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2nd rev. ed. London: S. Paul, 1986. 3. Diener HC, Wilkinson M, eds. Drug-induced headache. New York: Springer-Verlag, 1988. 4. Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-72.

Abstract

5. O'Hanley P, Sukri N, Intan N. Morbidity and mortality trends of typhoid fever due to Salmonella typhi at the Infectious Disease Hospital (IDH) in North Jakarta from 1984 to 1991 [abstract no. 945]. In: Program and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1992: 268.

Letter

6. Kremer J. Yardsticks for successful donor insemination [mektup]. *Fertil Steril* 1991; 55: 1023- 4.

"To be published"

7. Lillywhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. *Science*. "To be published"

Tables, Figures, Abbreviations, Descriptive Information and Permissions

Tables: Tables should be written to separate pages with double spaced. They should be titled and numbered with arabic numerals as in the order they are cited in the text. Tables should not be presented as photographs. Compact titles should be given to every column. Descriptive information should be provided in footnotes, not in titles. The letters of a,b,c,d,e,f. should be used in footnotes and as in the order stated hereinbefore.

Figures: Figures should be professionally drawn and photographed. Hand-drawings or typescripts are not accepted. Letters or markers should be legible and font size should be fixed for every figure. Capital letters should be used for the explanations in figures. Symbols, writings and numbers should be considerably clear in order to be legible even when they are minified for publishing. Titles and detailed explanations should be within the writings belonging to the figure not inside the drawings. Figures should be 304 dpi gray scale at least and scanned in color.

Abbreviations: An abbreviation should be stated along with the word within its first appearance in the text. Afterwards, same abbreviation should be used constantly.

Descriptive Information: Descriptive information should be written consecutively in a separate page with double spaced.

Permissions: Materials provided from other resources should be well documented with a written statement of the copyright owner.

Case Reports

Case Reports should be brief, informative and comprised of 7 pages double spaced with a table or figure. The technique or method used is limited with 10 pages double spaced and 3 graphics.

Letter to Editor

This part is constituted of the critics about the articles that have been published in the journal recently. Letter should be brief (400 words), double spaced and comprised of 5 quotations at most. Letters and replies should be in accordance with the format of the journal. Address, phone and fax number and e-mail address should be indicated alongside the correspondence.

Editor has a right to shorten the letter and make other modifications necessary to provide convenience with the format of the journal.

Proofreading

If there is no other directives, proofreadings will be sent to the author. When necessary corrections are carried out, the article will be resent to journal as soon as possible. A letter will be sent to the author, the acceptance of whose article is final. Changes carried out in proofreadings are within the responsibility of the author except for typos.

Note: It is very important for our publishings to be given as references in terms of fostering our national publishing

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

1. **Radyokemoterapi/Radyoterapi Uygulanan Serviks Karsinomu Olgularında Açlık Kan Şekeri Düzeylerinin Tedavi Sonuçlarına Etkisi**
The Effect of Fasting Blood Glucose Levels on Treatment Results in Patients with Cervical Carcinoma with Radiochemotherapy / Radiotherapy
Esma Didem İkiz, Esra Korkmaz Kıraklı, Senem Alanyalı, Arif Aras, Zeynep Özşaran, 1
2. **İleri Evre Epitelyal Over Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapi ve İnterval Sitoredüktif Cerrahi**
Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery in Advanced Stage Epithelial Ovarian Cancer
Murat Öz, İlker Selçuk, Zeliha Fırat Cüylan, Hüseyin Akıllı, Ali Ayhan 9
3. **Evre II-III Endometrium Kanserinde FIGO 1988 ve 2009 Evreleme Sisteminin Sağkalıma Etkisi Üzerinden Karşılaştırılması**
Comparison of the FIGO 1988 and 2009 Staging System on Survival of Stage II-IV Endometrial Cancer
Ayşe Altınok, İsmet Şahinler..... 16
4. **Giant mucinous cystadenoma monitored until the term pregnancy without ending pregnancy: Case Report**
Aysun Tekeli Taşkömür, Osman Fadıl Kara..... 22
5. **Endometrioid type endometrium adenocarcinoma with brain and bone metastasis with early fatal outcome: A case report**
Erken dönemde ölüm ile sonuçlanan beyin ve kemik metastazı mevcut endometrioid tip endometrium adenokanseri: Olgu sunumu
Fatih Aktoz, Ali Can Gunes, Onur Can Zaim, Mehmet Coskun Salman 26

EDITÖRDEN

Radyokemoterapi/Radyoterapi Uygulanan Serviks Karsinomu Olgularında Açlık Kan Şekeri Düzeylerinin Tedavi Sonuçlarına Etkisi

The Effect of Fasting Blood Glucose Levels on Treatment Results in Patients with Cervical Carcinoma with Radiocemotherapy / Radiotherapy

Esmâ Didem İkiz¹, Esra Korkmaz Kıraklı², Senem Alanyalı¹
Arif Aras¹, Zeynep Özşaran¹

ÖZET

AMAÇ: Serviks kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir. Kanser olgularında yüksek kan şekeri düzeylerinin düşük sağkalımla ilişkisini gösteren birçok klinik çalışma yayınlanmıştır. Serviks kanserinde de artmış açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada radikal radyokemoterapi/radyoterapi uygulanan serviks karsinomu olgularında AKŞ düzeylerinin yineleme ve genel sağkalıma (GS) etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2005-2013 arasında evrelB-IVB serviks karsinomu tanısıyla eşzamanlı radyokemoterapi/radyoterapi uygulanan 150 olgunun verileri geriye dönük olarak analiz edilmiştir. AKŞ değerleri tedavi öncesi, tedavi sırası ve tedavi sonrası olmak üzere 3 ayrı dönemde incelenmiştir <100mg/dl normal-AKŞ, ≥100 ve <126mg/dl pre-diyabetik AKŞ, ≥126mg/dl diyabetik-AKŞ olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar: Ortanca takip süresi 64 aydı. 5 yıllık GS %57, hastalısız sağkalım %46'dı. Üç tedavi dönemindeki AKŞ değerlerinin lokal-bölgesel yineleme, uzak yineleme ve GS tahmin için ROC analizi yapıldığında, 100 mg/dl düzeyinin; uzak yineleme için tedavi öncesi dönemde duyarlılığının % 89, özgüllüğünün % 48 (AUC: 0.69, CI: 0.58-0.80) p:0.003, yine uzak yineleme için tedavi sonrası dönemde duyarlılığının % 86, özgüllüğünün % 43 (AUC: 0.69, CI: 0.57-0.80) p:0.004 ve GS için tedavi sonrası dönemde duyarlılığının % 70, özgüllüğünün % 44 (AUC: 0.61, CI: 0.50-0.72) p:0.039 olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrası dönemde uzak yineleyen ve ex olan olguların ortanca AKŞ düzeyleri uzak yinelemeyen ve yaşayan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Tedavi öncesi ve sonrası dönemde 100 mg/dl üzeri AKŞ düzeyleri tedavi sonuçlarını kötüleştirir. Uzak yineleyen ve ex olan olgularda tedavi sonrası dönemde AKŞ seviyeleri yinelemeyen ve sağ olgulara göre daha yüksektir.

Anahtar sözcükler: serviks karsinomu; hiperglisemi; tedavi sonuçları

Geliş Tarihi: 19/06/2018

Kabul Tarihi: 22/12/2018

¹Ege Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

²Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü

İletişim: Dr. Esra Korkmaz Kıraklı

Ege Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bornova/İzmir

Tel: 0232 457 25 25

Tel: +905324750539

E-posta: esrakirakli@gmail.com

Abstract

Aim: Cervical cancer is the fourth common cancer in women worldwide. The importance of glucose metabolism in cancer development and progression has been focus of interest in recent years. Increased blood glucose level has been proven to be related with increased mortality in cervical cancer. The aim of this study, is to evaluate the relation between fasting blood glucose levels(FBG) and treatment outcomes in cervical cancer treated with radical radiochemotherapy/radiotherapy.

Material and Methods: The medical records of 150 patients with stage IB-IVB cervical cancer treated with radical radiotherapy/radiotherapy between 2005-2013 were reviewed retrospectively. FBG levels were recorded in pre-treatment, treatment and post-treatment periods and were categorised as normal if FBG is \leq 100mg/dl, as pre-diabetic if FBG is \geq 100mg/dl and $<$ 126mg/dl, as diabetic if FBG is \geq 126 mg/dl.

Results: Median follow-up was 64 months. 5y OS was 57%, 5y DFS was 46%. ROC analysis for FBG was carried out for 3 different treatment periods to predict DM and OS; for 100mg/dl in pre-treatment period was found to have 89% sensitivity,48% specificity (AUC:0.69, CI:0.58-0.80) p:0.003 for DM, 100mg/dl in post-treatment period was found to have 86% sensitivity,43% specificity (AUC:0.69,CI:0.57-0.80) p:0.004 for DM, 100mg/dl in post-treatment period was found to have 70% sensitivity,44% specificity (AUC:0.61, CI:0.50-0.72) p:0.039 for OS. Patients with DM and died patients had significantly higher median FBG level in post-treatment period compared to non-relapsing and alive patients.

Conclusion: 100 mg/dl FBG levels in pre and post-treatment period might worsen treatment outcomes. The patients with DM and shorter survival had higher FBG levels in post-treatment period.

Key words: cervical carcinoma, hyperglisemia, results of therapy

Giriş

Serviks kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türüdür ve gelişmekte olan ülkelerde ikinci sıklıktadır. Serviks kanserine bağlı ölümlerin %90'ı gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir [1-3].

Diyabetes mellitus (DM) ve kanser ilişkisi epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir [4] ve kanser tedavisi sonuçlarına olumsuz etkisi bilinmektedir [5]. Endometrium ve over kanserinde diyabetin azalmış genel sağkalım (GS) ile ilişkisi net olarak bilinmesine rağmen [6, 7], serviks kanseri için bu konu net değildir [8-11]. Bunun yanında, son yıllarda, kanser olgularında yüksek kan şekeri düzeylerinin düşük sağkalımla ilişkisini gösteren birçok klinik çalışma yayınlanmıştır ve glukoz metabolizmasının kanser gelişimi ve seyrinde önemli bir rol oynayabileceği savunulmaktadır [12-15]. Diyabetik olgularda görülen %41 oranında artmış kanser mortalite riskinden daha az olmakla birlikte pre-diyabetik olgularda % 14 oranında artmış kanser mortalite riski bildirilmektedir. Serviks kanserinde de artmış AKŞ düzeyleri artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur [16, 17]. Yine bu konu paralelinde, eski bir oral hipoglisemik ajan olan metforminin birçok hücre katmanının yanında serviks hücre katmanı üzerinde antikanser etkileri olduğu [18] ve klinikte birçok kanser tipinde (akciğer, endometrium, over vb. kanseri) tedavi sonuçlarını olumlu etkilediği bildirilmektedir [19-21]. Glukoz metabolizması ile kanser gelişimi ve progresyonu arasındaki mekanizma net olarak anlaşılammış ol-

masına rağmen olası açıklamalar bulunmaktadır; 'Warburg etkisi' kanser hücrelerinin glukozu oksijenden bağımsız olarak, oksidatif fosforilasyon yerine glikolizle yıkabilme yetileri olarak tanımlanmıştır [22]. Bu sayede normal hücrelere göre, çok miktarda glukozu hızlı bir şekilde yıkarak anabolik reaksiyonlar için gerekli olan karbon molekülü ihtiyacını karşılayarak hızlı proliferasyon avantajı sağlarlar [23]. Bunun yanında, kanser hücrelerinin hücre zarlarındaki glukoz taşıyıcı sayısını (GLUT-1) artırırlar, bu da onları glukoz seviyesindeki değişikliklere aşırı bağımlı hale getirir [24]. Hiperglisemi birçok mekanizma (insulin ve IGF-1 reseptörleri ile uyarılan PI3K/Akt, Ras/MAP kinaz yolları) ile kanser hücrelerinin proliferasyonuna, artmış tümör derecesine, ilaç direncine, apoptozun engellenmesine, epitelyal-mezenkimal geçişe, invazyon, migrasyon ve metastaza yol açabilir [25, 26].

Bu çalışmada radyokemoterapi (RKT) veya radyoterapi (RT) uygulanan serviks karsinomu olgularında açlık kan şekeri (AKŞ) düzeylerinin yineleme ve genel sağkalım (GS) üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

2005-2013 yılları arasında serviks karsinomu tanısıyla eşzamanlı RKT veya RT uygulanan 150 olgunun medikal verileri geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Eşzamanlı RKT tüm olgularda tercih edilen primer tedavi yöntemi olmasına rağmen, RKT'yi ileri yaş, ek hastalık vb. nedenlerle tolere edemeyeceği düşünülen 9 olguda tek başına RT uygulanmıştır.

Tanımlar

- Toplam tedavi süresi**, RT başlama tarihi ile son brakiterapi uygulaması arasındaki süre olarak tanımlanmıştır.
- Açlık kan şekeri (AKŞ)** 8 saatlik açlık sonrası olan AKŞ değeri olarak belirlendi. AKŞ değerleri *tedavi öncesi*, *tedavi sırası* ve *tedavi sonrası* ilk yinelemeye (lokal/bölgesel/uzak) kadar olan dönem olmak üzere üç ayrı zaman aralığında incelendi. Her zaman aralığı içindeki en yüksek AKŞ değeri analize alındı. Eğer AKŞ ≥ 100 mg/dl ise *normal AKŞ*, ≥ 100 ve < 126 mg/dl ise *pre-diyabetik AKŞ*, ≥ 126 mg/dl ise *diyabetik AKŞ* olarak kabul edilmiştir [27].
- Vücut kitle indeksi (VKI)**; WHO-Garrow sınıflamasına göre < 25 kg/m² ise normal, 25-29.9 kg/m² ise kilolu, 30-34.9 kg/m² ise 1. derece şişman, 35-39.9 kg/m² ise 2. derece şişman, ≥ 40 kg/m² ise 3. derece şişman olarak sınıflandırılmıştır [28].
- Takip**: Olgular tedavilerinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, daha sonra da yıllık olarak takip edilmiştir. Tedavi bitiminden lokal ve/veya bölgesel yinelemenin klinik-radyolojik tespitine kadar geçen süre *lokal ve/veya bölgesel yinelemesiz sağkalım*; tedavi bitiminden uzak metastazın tespitine kadar geçen süre *uzak yinelemesiz sağkalım*, tedavi bitiminden herhangi bir yinelemenin gelişmesine kadar geçen süre *hastaliksiz sağkalım (HSK)*, tedavi bitiminden son izlem tarihine veya herhangi bir sebeple ölüm tarihine kadar geçen süre *GS* olarak belirlendi.

Birincil sonlanım noktası, tedavi öncesi, tedavi sırası ve tedavi sonrası üç zaman aralığındaki AKŞ değerleri ile yineleme ve GS arasındaki ilişkinin araştırılması olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortanca (25-75%) ile tanımlanmış ve Mann-Whitney U test ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtilmiş ve Fisher's Exact Test ile karşılaştırılmıştır. Olaya kadar geçen süre Kaplan Meier metoduyla, karşılaştırmalar log-rank testiyle yapılmıştır, duyarlılık ve özgüllük hesaplamaları ROC eğrisi kullanılarak yapılmıştır, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Olguların klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. RT planlaması olguların %10'unda 2 boyutlu, % 10'unda yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), % 80'inde 3 boyutlu konformal RT (3B-KRT) şeklindeydi. Pelvik RT dozu günlük 1.8 Gy'lik fraksiyon dozundan 50.4-54 Gy'di. Brakiterapi uygulanamayan olgularda görüntülenebilir tümör volümü (GTV) dozu eksternal

RT ile 64.8 Gy'e çıkmıştı. Paraaortik lenfadenopati (LAP) saptanması halinde, LAP'lere paraaortik ek doz ile 59.4 Gy uygulanmıştı. Eşzamanlı RKT 141 olguda uygulanabilmişti; olguların % 90'ında haftalık 40 mg/m² cisplatin, cisplatin alması sakıncalı olan olgularda ise 2 AUC carboplatin olarak tercih edilmişti.

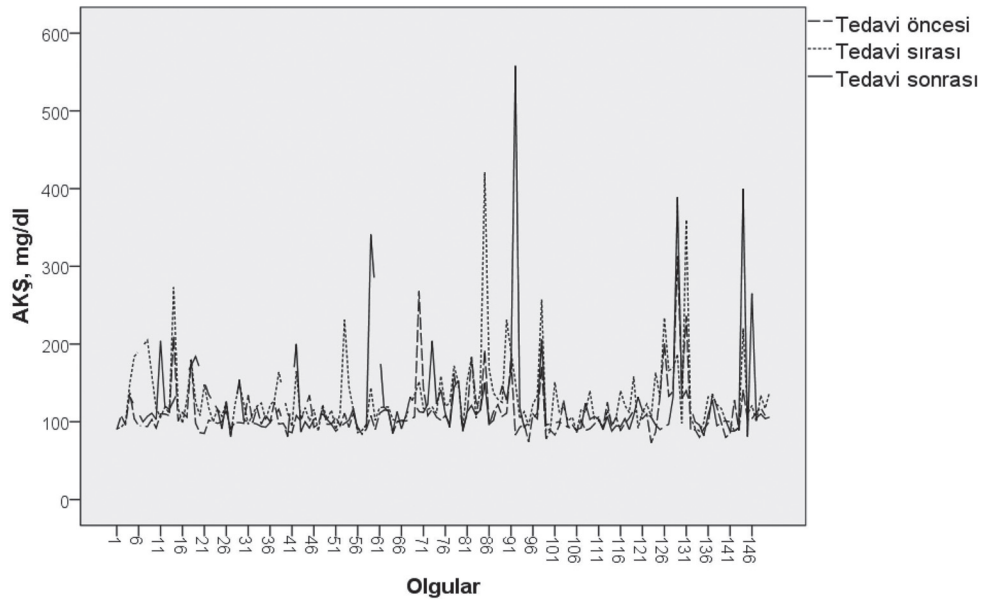
Ortanca takip süresi 64 (20-100) aydı. İzlem süresince % 39.7 olguda yineleme tespit edildi; % 15.9 olguda lokal-bölgesel, % 23.2 olguda uzak, % 8 olguda lokal-bölgesel ve uzak yineleme şeklindeydi. 5 yıllık GS % 57, HSK % 46' idi. 19 olgu kanser dışı, 55 olgu kansere bağlı nedenle kaybedilmişti.

Tablo 1 Olguların klinik özellikleri

Olgu sayısı	150
Ortanca yaş (yıl)	58 (48-66)
Ortanca Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	28 (25-32)
Diabetes Mellitus (n/%)	19 (12.6)
Hemoglobin (g/dl)	11.4 (10.1-12.8)
Skuamöz hücreli karsinom (n/%)	133 (88.7)
Adenokarsinom (n/%)	17 (11.3)
Evre (n/%)	
IB	4 (2.6)
IIA	9 (6)
IIB	80 (53.4)
IIIA	5 (3.4)
IIIB	33 (22)
IVA	15 (10)
IVB	4 (2.6)
Ortanca tümör boyutu (cm)	5 (4-6)
Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı (n/%)	27 (18)
Eksternal Radyoterapi Tekniği (n/%)	
2D	16 (10.7)
3DCRT	118 (78.7)
IMRT	16 (10.7)
Eksternal Radyoterapi dozu (Gy)	50.4-54
Brakiterapi (+)	140 olgu (% 93.3)
Brakiterapi dozu (n/%)	
5x5 Gy	127 (84.1)
3x7 Gy	3 (2.1)
Diğer	10 (6.7)
Toplam tedavi süresi (gün)	61 (56-65)
Eşzamanlı Kemoterapi (+) (n/%)	138 (% 91.4)
Ortanca eşzamanlı Kemoterapi kür sayısı	5 (4-5)
Vücut Kitle İndeksi (%)	
Normal	24.5
Kilolu	36.4
1.derece şişman	25.2
2.derece şişman	10.5
3.derece şişman	3.5

VKI ve obesite derecesi, yineleme ve GS ile ilişkilendirilememiştir. DM tanısı olan ve olmayan olgular arasında yineleme paterni ve GS açısından bir fark izlenmedi.

Tüm olguların tedavi dönemlerine göre AKŞ düzeylerinin grafiği Şekil 1.de, normal, pre-diyabetik ve diyabetik AKŞ düzeyine sahip olguların tedavi dönemlerine göre dağılımı ise tablo 2.de gösterilmiştir.



Şekil 1. Tüm olguların tedavi dönemlerine göre açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri

Tablo 2 Tedavi dönemlerine göre normal, pre-diyabetik ve diyabetik AKŞ düzeylerine sahip olguların dağılımı

	Tedavi öncesi	Tedavi sırası	Tedavi sonrası
Normal AKŞ	% 45.5	% 20.5	% 37.4
Pre-diyabetik AKŞ	% 37.8	% 47.3	% 40.9
Diyabetik AKŞ	% 16.8	% 32.2	% 21.7

Normal AKŞ, AKŞ<100mg/dl; pre-diyabetik AKŞ, AKŞ≥100 ve <126 mg/dl; diyabetik AKŞ, AKŞ≥126mg/dl

Her 3 tedavi dönemindeki AKŞ değerlerinin lokal-bölgesel yineleme, uzak yineleme ve sağkalımı tahmin için ROC analizi yapıldığında, 100 mg/dl düzeyinin; uzak yineleme için tedavi öncesi dönemde duyarlılığının % 89, özgüllüğünün % 48 (AUC: 0.69, CI: 0.58-0.80) p:0.003, yine uzak yineleme için tedavi sonrası dönemde duyarlılığının % 86, özgüllüğünün % 43 (AUC: 0.69, CI: 0.57-0.80) p:0.004 ve GS için tedavi sonrası dönem-

de duyarlılığının % 70, özgüllüğünün % 44 (AUC: 0.61, CI: 0.50-0.72) p:0.039 olduğu tespit edilmiştir.

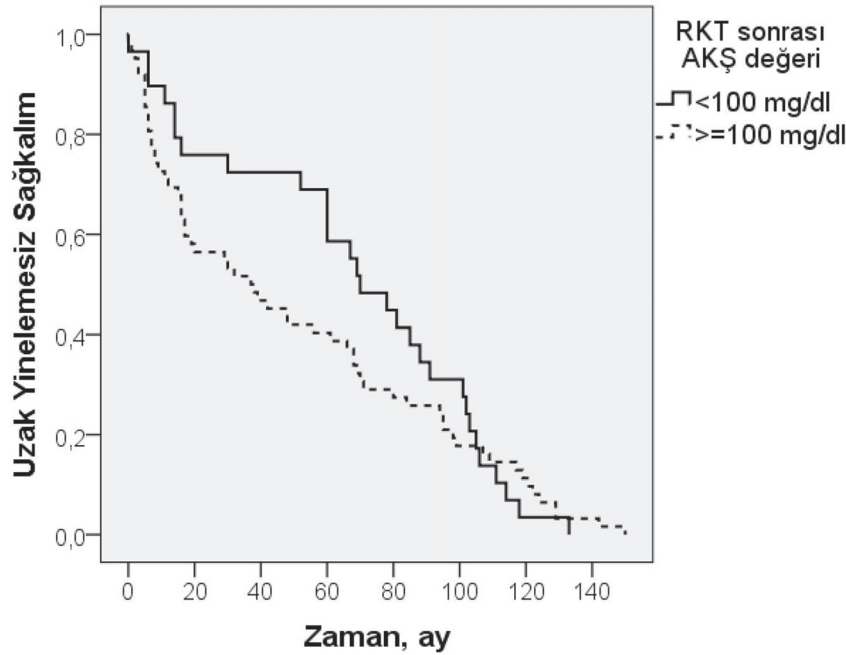
Tedavi dönemlerine göre ortanca AKŞ düzeyleri ise Tablo 3.de, tedavi sonrası dönemde ortanca AKŞ düzeyleri ile uzak yineleme ve sağkalım arasındaki ilişki ise Tablo 4.de gösterilmiştir. Şekil 2 de RKT sonrası AKŞ düzeyleri ile yinelemesiz sağkalım eğrisi, Şekil 3'de ise genel sağkalım eğrisi gösterilmektedir.

Tablo 3 Tedavi dönemlerine göre ortanca AKŞ düzeyleri (mg/dl)

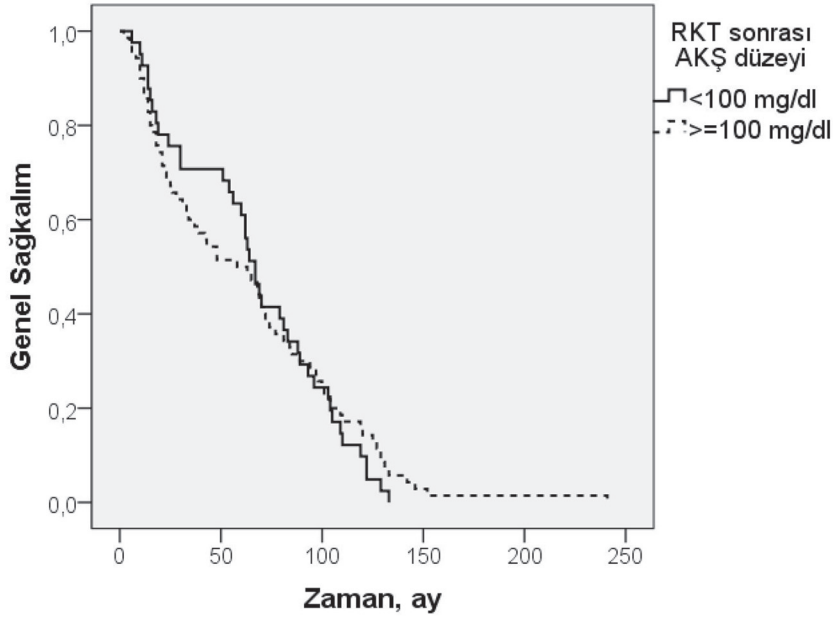
Tedavi öncesi	Tedavi sırası	Tedavi sonrası
102 (94-115)	118 (103-140)	106 (94-123)

Tablo 4 Tedavi sonrası dönemde ortanca AKŞ düzeyleri ile uzak yineleme ve sağkalım arasındaki ilişki

	Tedavi sonrası ortanca AKŞ düzeyleri mg/dl (min-maks)	p değeri
Uzak yineleme +	116 (108-128)	
Uzak yineleme -	103 (93-117)	p=0.021
Ex	112 (97-130)	p= 0.036
Sağ	102 (92-116)	



Şekil 2. Radyokemoterapi (RKT) sonrası açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyine göre Kaplan Meier uzak yinelemesiz sağkalım eğrisi (log rank p:0.052)



Şekil 3. Radyokemoterapi (RKT) sonrası açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyine göre Kaplan Meier genel sağkalım eğrisi (log rank p:0.067)

Tartışma

Çalışmamızda, RKT veya RT ile tedavi edilen serviks karsinomu olgularında, tedavi öncesi dönemde AKŞ ≥ 100 mg/dl düzeyleri uzak yineleme, tedavi sonrası dönemde ise AKŞ ≥ 100 mg/dl düzeyleri hem uzak yineleme hem GS için önemlidir. Tedavi sonrası dönemde uzak yineleyen ve ölen olguların ortanca AKŞ düzeyleri uzak yinelemeyen ve yaşayan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Serimizin GS ve HSK oranları, benzer evre olgulardan oluşan RTOG 90-01 çalışmasında belirtilen 5 yıllık % 73 GS, % 67 HSK ve Kinjyo ve ark.'nın çalışmasında verilen % 82 GS, %78 HSK oranlarından düşüktür [29, 30]. Bu farklılığı, her iki çalışmadaki evre IB ve IIA olgu oranının (sırasıyla % 34 ve % 22) bizim serimizdeki % 8.6'lık orana göre oldukça yüksek olmasıyla açıklayabiliriz. Ancak çalışmamız yine benzer evredeki olguları içeren NCIC ve evre IIB-IVA olgulardan oluşan GOG-120 çalışmasında bildirilen 5 yıllık % 62 ve % 63'lük sağkalım oranıyla uyum içindedir [31]. Yanıt oranlarımız literatür ile uyumludur.

Yüksek VKI, populasyon bazlı kohort çalışmalarında artmış servikal kanser mortalitesiyle ilişkilendirilmiştir [32]. Ancak çalışmamızda yineleme veya GS ile korelasyonunu gösterilememiştir. Bulgularımıza benzer bir şekilde, iki çalışmada daha serviks karsinoma artmış VKI prognostik faktör olarak gösterilememiştir [11, 15].

Serimizde DM tanılı olgu oranı, literatürde serviks karsinoma verilen % 9.45-10.1 ve tüm kanserlerde verilen % 8-18 oranıyla uyumludur [8, 11, 33]. Serimizde, tedavi öncesi klinik DM öyküsü olan ve olmayan olgular arasında yineleme paterni ve GS açısından bir fark izlenmedi. Daha önce belirtildiği gibi, DM'ün serviks karsinoma üzerindeki prognoza etkisi net değildir [9]. Bu konuda yapılan bir metaanaliz dışında hepsi retrospektif kohort çalışmalarıdır. Bulgumuz, literatürdeki iki çalışma ile uyum içindedir [8, 34]. Ancak, metaanalizde bildirilen DM tanılı olgulardaki azalmış yineleme ve GS verileriyle ve 2 retrospektif Uzakdoğu çalışmasında bildirilen azalmış genel ve kansere özgü sağkalım ve GS için prognostik olduğu verileriyle uyumsuzdur [9, 11, 35].

Gross ve ark., sadece özet olarak basılan ve RKT uygulanan, serviks karsinoma evre I-IV 84 olguda, hipergliseminin lokal kontrol ve GS'a olan etkisini bizim çalışmamıza benzer şekilde 3 ayrı dönemde inceledikleri çalışmalarında; rastgele kan şekeri düzeylerini değerlendirmişler ve bizim bulgularımıza benzer olarak tedavi sonrası dönemde hipergliseminin düşük GS ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [36].

Çalışmamızda AKŞ ≥ 100 mg/dl olmasının, uzak yineleme ve sağkalımı tahmininde anlamlı olduğunun gösterilmesi, Lee ve ark.'nın çalışmasında evre IIB-IVA 134 olguda, ≥ 102 mg/dl kan şekeri düzeylerinin düşük kanser spesifik sağkalım ve yüksek yineleme ile ilişkisini gösterdikleri bulguyla oldukça uyumludur [14].

Hipergliseminin tedavi sonuçlarına olan olumsuz etkisi literatürde erken evre serviks karsinomu serilerinde de gösterilmiştir. Ahn ve ark. 127 opere evre I-II olgudan oluşan serilerinde, yineleme oranlarını, AKŞ>100mg/dl olan olgularda normoglisemik olanlara göre daha yüksek bulmuşlardır [15]. Benzer şekilde Jiamset ve ark. da radikal cerrahi uygulanan evre IA₂ ve IB₁ serviks karsinomlu olgularda, diyabetes mellitus GS sağkalım için prognostik faktör olarak tanımlanmıştır [11]. Ancak çalışmamızda, evrelere düşen kısıtlı olgu sayısı, hipergliseminin farklı evrelerdeki olgulara etkisini görmek için altgrup analizi yapmamıza izin vermemiştir.

Şekil 2 ve Tablo 2.deki bulguları incelediğimizde; i. tedavi öncesi *normal* AKŞ'ne sahip olgu oranının tedavi sırasında % 50 oranından fazla azaldığı, tedavi bitiminde tedavi öncesi orana dönmediği, ii. tedavi sırasında *pre-diyabetik* AKŞ'li olgu oranının arttığı, *diyabetik* AKŞ'ne sahip olgu oranının ise tedavi öncesine göre yaklaşık 2 kat arttığı, iii. tedavi bitiminde *pre-diyabetik* AKŞ'li ve *diyabetik* AKŞ'ne sahip olgu oranlarında bir miktar düşme izlenmekle birlikte tedavi öncesi düzeylerine inmediği, % 8 oranında arttığı görülmektedir. Tedavi sırasında AKŞ düzeylerinin yükselmesine, haftalık eşzamanlı KT premedikasyonunda kullanılan steroidin katkısı olabileceği akıldaki tutulmalıdır [13].

Retrospektif ve tek merkez kaynaklı veriler çalışmamızın ana kısıtlayıcı faktörleridir. Ayrıca olguların sağkalımı etkileyebilecek eşlik eden morbiditeleri, metabolik sendrom parametreleri, metformin ve diğer anti-diyabetik ajan kullanım bilgileri, açlık insülin ve HbA_{1c} düzeylerine ait verileri eksiktir. Ancak oldukça yüksek sayılabilecek olgu sayısı ve oldukça uzun izlem süresi, VKI ölçümlerinin değerlendirilmesi, klinik diyabet tanısı veya rastgele kan şekeri düzeyleri yerine, direkt olarak AKŞ düzeyinin değerlendirmeye alınması, literatürdeki çoğu çalışmada tedavi öncesi tek kan şekeri düzeyi dikkate alınırken bizim çalışmamızda tedavi ve izlem sürecinin de dikkate alınmış olması çalışmanın güçlü yönleri olarak sayılabilir. Bildiğimiz kadarıyla, RKT veya RT ile tedavi edilen serviks karsinomlarında, tedavi sürecine göre 3 ayrı dönemde AKŞ düzeylerinin yineleme ve GS ile ilişkisini inceleyen başka bir çalışma yoktur.

Sonuç:

RKT veya RT uygulanan serviks" karsinomlarında tedavi öncesi dönemde AKŞ \geq 100 mg/dl değerleri uzak yineleme, tedavi sonrası dönemde dönemde AKŞ \geq 100mg/dl değerleri uzak yineleme ve GS ile ilişkili olabilir. Tedavi sonrası dönemde uzak yineleyen ve ölen olguların ortanca AKŞ düzeyleri uzak yinelemeyen ve sağkalımlı olgulardan daha yüksek bulunmuştur. Ancak

AKŞ' nin sağkalım ve yinelemeyi öngörmedeki değerini saptayabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca prediyabetik olguların tespitiyle, yaşam tarzlarını değiştirerek diyabet gelişimi yavaşlatılabileceği, hatta geri döndürebileceği göz önüne alındığında AKŞ değerlerinin takibinin bu hastalara sağlayacağı katkı unutulmamalıdır [37].

Kaynaklar

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005. 55(2): p. 74-108.
2. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017. 26(4): p. 444-457.
3. National Comprehensive Cancer Network, V., *Cervical Cancer*. 2017.
4. Satija A, Spiegelman D, Giovannucci E, Hu FB. Type 2 diabetes and risk of cancer. *BMJ*, 2015. 350: p. g7707.
5. Scappaticcio L, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. Insights into the relationships between diabetes, prediabetes, and cancer. *Endocrine*, 2017. 56(2): p. 231-239.
6. Zanders MM, Boll D, Van Steenberghe LN, Van de Poll-Franse LV, Haak HR. Effect of diabetes on endometrial cancer recurrence and survival. *Maturitas*, 2013. 74(1): p. 37-43.
7. Bakhru A, Buckanovich RJ, Griggs JJ. The impact of diabetes on survival in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2011. 121(1): p. 106-11.
8. Choi J, Chang HK, Lee DW, Lee KH, Park JS, Lee HN. Does diabetes mellitus have an impact on the prognosis for patients with cervical cancer? *Gynecol Oncol*, 2015. 139(2): p. 319-23.
9. Chen S, Tao M, Zhao L, Zhang X. The association between diabetes/hyperglycemia and the prognosis of cervical cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017. 96(40): p. e7981.
10. Kapp DS, Fischer D, Gutierrez E, Kohorn EI, Schwartz PE. Pretreatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix: a multivariable analysis of the effect of age, stage, histology and blood counts on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983. 9(4): p. 445-55.
11. Jiamset I, Hanprasertpong J. Impact of diabetes mellitus on oncological outcomes after radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *J Gynecol Oncol*, 2016. 27(3): p. e28.
12. Nomellini RS, Neto AS, Capuci KA, Murta BM, Murta EF. Relationship between plasma glucose levels and malignant uterine cervical neoplasias. *Clin Med Insights Oncol*, 2011. 5: p. 77-82.
13. Kirakli EK, Yilmaz U, Yilmaz H, Komurcuoglu B. Fasting Blood Glucose Level in Locally Advanced Non-Small

- Cell Lung Cancer: a New Prognostic Factor? *Horm Cancer*, 2018. 9(3): p. 188-196.
14. Lee YY, Choi CH, Kim CJ, et al. Glucose as a prognostic factor in non-diabetic women with locally advanced cervical cancer (IIB-IVA). *Gynecol Oncol*, 2010. 116(3): p. 459-63.
 15. Ahn HK, Shin JW, Ahn HY, et al. Metabolic components and recurrence in early-stage cervical cancer. *Tumour Biol*, 2015. 36(3): p. 2201-7.
 16. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2008. 300(23): p. 2754-64.
 17. Stocks T, Rapp K, Bjorge T, et al. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts. *PLoS Med*, 2009. 6(12): p. e1000201.
 18. Yung MM, Chan DW, Liu VW, Yao KM, Ngan HY. Activation of AMPK inhibits cervical cancer cell growth through AKT/FOXO3a/FOXM1 signaling cascade. *BMC Cancer*, 2013. 13: p. 327.
 19. Tian RH, Zhang YG, Wu Z, Liu X, Yang JW, Ji HL. Effects of metformin on survival outcomes of lung cancer patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol*, 2016. 18(6): p. 641-9.
 20. Ko EM, Walter P, Jackson A, et al. Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2014. 132(2): p. 438-42.
 21. Romero IL, McCormick A, McEwen KA, et al. Relationship of type II diabetes and metformin use to ovarian cancer progression, survival, and chemosensitivity. *Obstet Gynecol*, 2012. 119(1): p. 61-7.
 22. Warburg, O. On the origin of cancer cells. *Science*, 1956. 123(3191): p. 309-14.
 23. Dasgupta A, Nomura M, Shuck R, Yustein J. Cancer's Achilles' Heel: Apoptosis and Necroptosis to the Rescue. *Int J Mol Sci*, 2016. 18(1).
 24. Kim JW, Dang CV. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. *Cancer Res*, 2006. 66(18): p. 8927-30.
 25. Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann N Y Acad Sci*, 2011. 1243: p. 54-68.
 26. Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci*, 2010. 101(2): p. 293-9.
 27. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 2017. 40(Suppl 1): p. S11-S24.
 28. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*, 2015. 50(3): p. 117-128.
 29. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*, 1999. 340(15): p. 1137-43.
 30. Kinjyo Y, Nagai Y, Toita T, et al. Concurrent weekly cisplatin versus triweekly cisplatin with radiotherapy for locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix: a retrospective analysis from a single institution. *Br J Radiol*, 2017. 90(1076): p. 20170241.
 31. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol*, 2002. 20(4): p. 966-72.
 32. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 2003. 348(17): p. 1625-38.
 33. Ko C, Chaudhry S. The need for a multidisciplinary approach to cancer care. *J Surg Res*, 2002. 105(1): p. 53-7.
 34. Chen RJ, Chang DY, Yen ML, et al. Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*, 1998. 69(2): p. 157-64.
 35. Kuo HY, Lin ZZ, Kuo R, et al. The Prognostic Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Early Cervical Cancer in Asia. *Oncologist*, 2015. 20(9): p. 1051-7.
 36. J Gross, Donnelly ED, Strauss JB, Helenowski I, Lurain J, Berry E, Neubauer N. Impact of Hyperglycemia in Patients With Cervical Cancer Treated With Definitive Chemoradiation on Overall Survival and Locoregional Control, in ASTRO's 57th annual meeting. 2015, Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phy. p. S11.
 37. Giugliano D, Maiorino MI, Esposito K. Linking prediabetes and cancer: a complex issue. *Diabetologia*, 2015. 58(1): p. 201-2.

İleri Evre Epitelyal Over Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapi Ve İnterval Sitoredüktif Cerrahi

Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery in Advanced Stage Epithelial Ovarian Cancer

Murat ÖZ¹, İlker SELÇUK¹, Zeliha Fırat CÜYLAN¹,
Hüseyin AKILLI², Ali AYHAN²

Özet

Epitelyal over kanseri (EOK), fallop tüpü kanseri (FTK) ya da primer peritoneal kanser (PPK) hastalarının büyük bölümü ileri evrede tanı almaktadır. İleri evre hastalıkta standart yaklaşım primer sitoredüktif cerrahi (SRC) ve takibinde platin tabanlı intravenöz kemoterapidir. NAKT- interval SRC'den esas beklenti onkolojik sonuçları değiştirmeden azalmış tümör yüküne bağlı olarak cerrahi morbiditeyi ve agresif üst batin cerrahisi ihtiyacını azaltabilmektedir. Bu derlemede ileri evre EOK yönetiminde NAKT ile ilgili çalışmalar yöntemin etkinliği, hasta seçim yöntemleri, yaşam kalitesi ve maliyet etkinlik konularında irdelenmiştir.

Anahtar kelimeler: epitelyal over kanseri, neoadjuvan kemoterapi, interval cerrahi

Abstract

The patients with epithelial ovarian cancer (EOC), fallopian tube cancer (FTC) and primary peritoneal cancer (PPC) are diagnosed predominantly in advanced stages. The mainstay of the treatment is primary cytoreductive surgery (SRS) followed by platinum based intravenous chemotherapy. The main purpose of neoadjuvant chemotherapy (NACT) and interval debulking surgery is decreasing surgical morbidity and the need for upper abdominal surgical procedures due to diminished tumor burden. In this review, we evaluated the studies about NACT in regards of effectiveness of the method, patient selection criteria, quality of life issues and cost-effectiveness analysis.

Keywords: epitelyal over kanseri, neoadjuvan kemoterapi, interval cerrahi

Geliş Tarihi: -

Kabul Tarihi: -

¹SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı EAH, Jinekolojik Onkoloji Kliniği

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Jinekolojik Onkoloji Kliniği

İletişim: Dr. Murat ÖZ

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

Tel: 0312 3065374

E-posta: ozmurat@gmail.com

Giriş

Epitelyal over kanseri (EOK), fallop tüpü kanseri (FTK) ya da primer peritoneal kanser (PPK) hastalarının büyük bölümü ileri evrede tanı alır. İleri evre hastalıkta standart yaklaşım primer sitoredüktif cerrahi (SRC) ve takibinde platin tabanlı intravenöz kemoterapidir (1) ve sağkalımın en önemli belirteci primer cerrahi sonrası rezidüel hastalıktır (2). Ancak şimdiye kadar birçok retrospektif ve non-randomize çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi (NAKT) ve akabinde interval SRC'nin etkinliği araştırılmıştır (3). NAKT-interval SRC'den esas beklenti onkolojik sonuçları değiştirmeden azalmış tümör yüküne bağlı olarak cerrahi morbiditeyi ve agresif üst batın cerrahisi ihtiyacını azaltabilmektir. Gözlemsel çalışmaların sonuçlarında NAKT sonrası yapılan SRC'lerde onkolojik sonuçlar değişmeden komplet sitoredüksiyon oranları artarak cerrahiye bağlı morbidite azalmış gibi görünmektedir (4, 5). Ancak non-randomize retrospektif çalışmaların iki meta-analizinde bu konuda çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir (3, 6).

Bu konuda yapılan ilk randomize kontrollü çalışma "European Organization for Research and Treatment of Cancer and Gynecological Cancer Group" kollaboratif çalışmasıdır (7). Bu çalışmada ileri evre (Evre 3C ve 4) EOK, FTK ve PPK hastaları primer SRC sonrası 6 siklus platin tabanlı kemoterapi ya da 3 siklus NAKT sonrası interval SRC ve takibinde, eğer NAKT sırasında progresyon yoksa, 3 siklus platin tabanlı kemoterapi almak üzere iki gruba randomize edildi. Primer SRC grubu ile karşılaştırıldığında interval SRC yapılan hastalarda optimal sitoredüksiyon oranları anlamlı olarak yüksekti (80.6% ve 51.6%, $p<0.05$). Ancak interval cerrahi grubundaki hastalarda daha yüksek optimal sitoredüksiyon oranlarına rağmen her iki gruptaki hastalarda da benzer hastaliksiz ve genel sağkalım oranları izlendi. Bu çalışmada yazarlar her iki gruptaki perioperatif ve postoperatif morbidite ve komplikasyon oranlarını karşılaştırmadı. Multivariate analizlerde genel sağkalım için en önemli prognostik faktör hem primer SRC hem de interval SRC sırasındaki sitoredüksiyon başarısı olarak bildirildi. Primer SRC sonrası mikroskopik rezidü kalan hastalarda, <10 mm rezidü kalan hastalarda ve ≥ 10 mm rezidü kalan hastalarda genel sağkalım sırası ile 45, 32 ve 26 olarak belirtilirken, NAKT-interval SRC sonrası genel sağkalım rezidüel hastalığın boyutuna göre sırası ile 38, 27 ve 25 ay olarak bulundu ($p>0.05$).

Ancak bu çalışma birçokları tarafından özellikle primer cerrahi yapılan hastalardaki düşük optimal cerrahi oranları ve bu nedenle kısa sağkalımları nedeniyle yaygın biçimde eleştiri aldı (8, 9). Vergote ve ark. bu durumun hastaların büyük bölümünün ileri evrede bulky

tümörü olduğuna ya da evre 4 hastalığa sahip olmalarına yorumladı (10). EORTC çalışmasının sonuçları yaylandıktan sonra konsey üyelerinin büyük bölümü, seçilmiş ileri evre 3C ya da 4 hastalığa sahip EOK hastalarında NAKT ve interval SRC'nin primer SRC'ye alternatif bir yöntem olduğunu savundular.

EORTC çalışmasının ardından Chi ve ark. EORTC çalışmasının metodolojisini kendi retrospektif kohortlarına uyarladı (8). Ancak bu çalışmada EORTC çalışmasına tezat bir şekilde NAKT-interval SRC uygulanan hastaların sağkalımları primer SRC uygulanan hastalara göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla 37 ay ve 50 ay, $p<0.05$). Çalışmanın sonuçlarının yayınlanmasının ardından özellikle Vergote ve ark. (11), tarafından tek merkezli retrospektif çalışmanın sonuçlarının (8) uluslararası çok merkezli randomize prospektif bir çalışmanın sonuçları ile karşılaştırılmayacağı konusunda eleştiriler geldi.

Bu konudaki ikinci randomize prospektif çalışma non-inferiority dizaynına sahip olan CHORUS çalışmasıdır. Bu çalışmada da önceki EORTC çalışmasına benzer biçimde 552 ileri evre (evre 3C ve 4) EOK hastası primer SRC sonrası 6 kür platin tabanlı kemoterapi ya da 3 siklus NAKT sonrası interval SRC ve ardından 3 siklus kemoterapi alacak şekilde iki gruba randomize edildi (12). Ortanca sağkalımlar primer SRC grubunda 23,7 olarak bulunurken interval cerrahi grubunda 25,8 aydı. Her iki grup için de sağkalımın en önemli belirleyicisi cerrahi sonrası rezidüel hastalık volümüydü. NAKT grubunda, primer SRC grubuna kıyasla daha yüksek optimal sitoredüksiyon oranları vardı (sırasıyla %73 ve %41, $p=0.0001$). Aynı zamanda NAKT grubunda ciddi morbidite oranları da daha düşük gözlendi (sırasıyla %14 ve %24, $p=0.007$). Ancak CHORUS çalışmasında özellikle primer SRC grubundaki hastaların optimal cerrahi çaba ile opere edilmedikleri ve bu yüzden sağkalımların düşük olduğu yönünde ciddi eleştiriler geldi (13). Örneğin primer cerrahi grubundaki hastaların %27'sinde bilateral ooforektomi, %24'üne ise histerektomi yapılmamıştı. Ayrıca CHORUS çalışmasındaki hastaların hemen tamamı bulky evre 3C ya da 4 hastalığa sahip olmasına rağmen primer SRC grubundaki hastaların %80'ine üst batın cerrahisi uygulanmadı (13).

Hem EORTC hem de CHORUS çalışmalarının sonuçlarından sonra özellikle Avrupa'daki jinekolog onkologlar arasında ileri evre EOK yönetiminde NAKT yönüne doğru artmış bir eğilim olmaya başladı (14).

NAKT için hasta seçimi

İleri evre hastalığa sahip bir hastada mümkün olan en etkin tedavi şeklini hasta ile tartışırken hangi hastaların hangi tedavi şekline daha çok yarar göreceğini

bilmek gerekmektedir. Mevcut durumda birçok merkez NAKT kararı verirken standart skorlama sistemleri kullanılmamaktadır. Jinekolog onkologlar genellikle yaşlı, performans skoru kötü ve bulky metastazları nedeniyle optimal SRC yapılmasının güç ve morbid olan hastaları NAKT protokollerine yönlendirmektedir. Aslında yüksek tümör yükü olan hastalar (özellikle evre 4 hastalık), 75 yaş üzerindeki hastalar, ASA skoru 3 ve üzeri olanlar ve/veya preoperatif serum albumin düzeyleri ≤ 3 g/dl olan hastalar radikal sitoredüksiyon operasyonları için yüksek morbidite riskine sahiptir, tam bir SRC şansı düşüktür ve radikal SRC'nin avantajları, beraberinde getirdiği morbiditeden daha fazla değil gibi görünmektedir (15). Literatürde komplet sitoredüksiyonu öngörebilmek için görüntüleme yöntemlerini (16), CA 125 gibi tümör belirteçlerini (17, 18) ve laparoskopik skorları (19) kullanan çalışmalar mevcuttur. Üzerinde en çok çalışılan tümör belirteci CA 125'tir. Chi ve ark. preoperatif >500 U/ml serum CA 125 düzeylerinin suboptimal sitoredüksiyonla ilişkili olduğunu öne sürdü (20). Ancak tek bir kritere göre hasta seçimi çok sayıda primer cerrahiden fayda görebilecek hastayı bu şanstın mahrum bırakacaktır. Bu nedenle birden fazla değişken kullanılarak oluşturulan skorlama sistemlerinin kullanılması primer cerrahinin başarısı konusunda daha çok yol gösterici olacaktır (21). İlk defa Vergote ve ark. primer SRC ya da NAKT kararını vermek için Leuven kriterleri olarak bilinen bir skorlama sistemi önerdiler (22). Leuven kriterlerine göre superior mezenterik arter, porta hepatis, karaciğer parankim tutulumu, rezeksiyon yapılamayacak ekstra-abdominal hastalık varlığında, maksimal cerrahi çabayı tolere edemeyecek kadar düşkün genel durum olması, tam bir sitoredüksiyon için birden fazla barsak segmentinde rezeksiyon ihtiyacı olması durumunda hastaların NAKT'ye yönlendirilmesi önerildi. Ancak, bu kriterlerin uygulanması, evre 3C-4 hastalığa sahip hastaların yarısına NAKT verilmesine neden olmaktadır. Diğer bir skorlama sistemi olan Essen kriterleri Leuven kriterlerinden oldukça farklıdır (23). En önemlisi Leuven kriterleri preoperatif bulgulara dayanırken ve laparoskopiyi yalnızca diagnostik olarak kabul ederken, Essen kriterleri primer SRC'den fayda görebilecek maksimum sayıda hastayı yakalayabilmek için intraoperatif bulgulara dayanır. Bu kriterlerin kullanımına rağmen başarısız sitoredüksiyon girişimleri halen ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Mevcut skorlama sistemlerinin modifikasyonu ya da kombinasyonu ile primer sitoredüksiyon yapılamayacak hastaların preoperatif seçimi sonucunda başarısız sitoredüksiyon girişimleri azaltılabilecektir.

Aslında evreleme laparotomisi rezektabiliteyi en iyi değerlendiren yöntem olmasına rağmen tanısal amaç-

la yapılamayacak kadar invaziv bir işlemdir (24). İleri evre EOK hastalarının triyajında diagnostik laparoskopi kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte (19, 25) bazı merkezlerde ileri evre EOK'nin yönetiminde standart hale geldi (26). Ancak, laparoskopinin avantajları işlemin kendisine ya da genel anesteziye bağlı komplikasyon riskleriyle birliktedir. Port yeri metastazı ise ayrı bir çekince konusudur; ileri evre EOK'nde insidans yaklaşık %17'dir (27). Yakın zamanlarda yapılan yedi çalışmanın ele alındığı bir Cochrane derlemesinde preoperatif değerlendirme sonucunda hastaların %27-64'ü primer cerrahi için uygun bulunmazken diagnostik laparoskopi yapıldığında %36-73'ü primer cerrahiye uygun bulundu (24). Laparoskopinin yanlış pozitifliği nin (laparoskopi sonrasında primer cerrahi için çok ileri evre hastalık olarak belirlenip de laparotomi yapıp tam sitoredüksiyon sağlanan hastalar) tespit edilmesi çok zordur çünkü laparoskopi pozitif hastalar hemen daima NAKT almaktadır ve bu hastaların primer sitoredüksiyon başarıları hakkında veri yoktur. Laparoskopinin negatif prediktif değeri (laparoskopi sonucunda optimal sitoredüksiyon yapılabileceği belirlenip laparotomi sonrası optimal sitoredüksiyon yapılabilenler) %75-96 arasında değişmektedir (24).

2013 yılında hangi hasta grubunun primer SRC'den, hangi hasta grubunun ise NAKT'den daha fazla fayda görebileceğini bulabilmek için araştırmacılar EORTC çalışmasının yeniden analizini yaptı (28). EORTC çalışmasının tüm hasta grupları açısından sonucu NAKT seçeneğinin onkolojik sonuçlarının primer SRC grubu ile benzer olduğuydu. Ancak bazı hasta grupları için NAKT seçeneğinin daha avantajlı, bazı hasta grupları için de primer SRC'nin daha avantajlı olduğu aşikardır. Subgrup analizlerine göre evre 4 hastalığı olanlar ve en büyük metastatik tümör implantı >45 mm olan hastalar NAKT - interval SRC seçeneğinden daha fazla fayda gördükleri ortaya çıkarıldı (5 yıllık sağkalım %23 ve %2, NAKT lehine). Benzer biçimde evre 3C hastalığa sahip olup da en büyük metastatik implantın çapı <45 mm olan hastalar için primer SRC seçeneği daha avantajlıydı (5 yıllık sağkalım %45 ve %17, primer SRC lehine). Evre 3C olup da en büyük metastatik implantın >45 mm olan hastalar ile evre 4 olup da en büyük metastatik implantın <45 mm olan hastalar için her iki seçeneğin de onkolojik sonuçları benzer bulundu (28). Ancak bu sonuçlar henüz bağımsız bir eksternal kohort kullanılarak doğrulanmadı.

Preoperatif skorlama sistemlerini araştıran çalışmaların çoğu retrospektif dizaynları, küçük hasta grupları ve sitoredüksiyon konusunda standardize olmaması nedeniyle kısıtlı değere sahiptir. Yakın zamanda yayınlanmış retrospektif bir çalışmada yazarlar preoperatif

görüntüleme yöntemlerini, serum CA 125 düzeylerini, hasta yaşını ve ASA skorunu kullanarak oluşturulan bir "prediktif değerlendirme skoru" öne sürdü (29). Bu skorlama sisteminde ≥ 60 yaş, CA 125 >500 U/mL, >1 cm boyutunda renal seviyenin üzerinde retroperitoneal lenf nodu bulunması ve yaygın ince barsak adezyonu/kalınlaşması kriterlerinin her biri için 1 puan verilir. >1 cm perisplenik lezyon, >1 cm ince barsak mezenter lezyonu, >1 cm SMA kökü lezyonu kriterlerinden her biri için 2 puan verilir. ASA 3-4 için 3 puan, >1 cm lesser sak lezyonu için 4 puan verilir. Bu skorlama sistemi kullanıldığında prediktif değerlendirme skoru 0 olan hastalarda suboptimal sitoredüksiyon oranları yalnızca %5'ken, skorun ≥ 9 olduğu hastalarda ise suboptimal sitoredüksiyon oranları %74 olarak saptandı (29).

İnterval cerrahi öncesi kaç siklus kemoterapi verilmeli?

İnterval cerrahinin zamanlaması konusunda net bir görüş birliği olmamasının yanında, literatürde de interval cerrahiden önce kaç siklus NAKT verileceğine dair kuvvetli kanıtlar bulunmamaktadır. Henüz farklı sayıdaki NAKT sikluslarının etkinliğini karşılaştıran randomize prospektif bir çalışma dizayn edilmedi, mevcut bilgiler retrospektif gözlemlere dayanmaktadır. Hemen hemen tüm araştırmacılar NAKT protokollerinde karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu kullanmaktadır. NAKT konusundaki en büyük endişelerden birisi teorik olarak interval cerrahiden önce verilen kemoterapi siklus sayısına bağlı olarak platin dirençli klonların oluşmasına neden olabilemesidir (30, 31). Bristow ve ark. yaptığı 22 çalışmanın meta analizinde NAKT siklus sayısı ile sağkalım arasında zıt bir korelasyon buldular, özellikle 3. siklus sonrası verilen her bir NAKT siklusu için genel sağkalımda 4 aylık azalma olduğunu bildirdiler (6). Ancak bu çalışmaların hepsinin retrospektif dizayna sahip olduğu, bulky tümörlerde ya da platin düşük yanıt veren kötü prognostik davranışa sahip tümörlerde yüksek siklus sayısına ulaşılacağı aşıkardır. Bu da ciddi bir hasta seçim biasına neden olmaktadır. Daha sonra Colombo ve ark. yaptığı çalışmada hastalığın evresi, WHO performans skoru ve cerrahi sonrası rezidüel hastalığın boyutundan bağımsız olarak 4 siklus üzerinde verilen her bir siklus NAKT'nin sağkalıma olumsuz etki ettiğini gösterdi (32). Bu sonuçlara rağmen iki benzer retrospektif çalışmada interval cerrahinin güvenli bir şekilde 6 siklus kemoterapi sonrasına ertelenebileceği belirtildi (33, 34). Kang ve ark. da yayınladıkları 21 çalışmanın meta analizinde NAKT siklus sayısının sağkalımla ilişkili olmadığı sonucuna vardı (3).

NAKT yanıtının kantitatif olarak değerlendirilmesi

NAKT ve interval SRC sonrası sağkalımın en önemli belirleyicisi cerrahi sırasında tam bir sitoredüksiyon yapılmasıdır (35). Birçok merkez ve araştırmacı tarafından NAKT protokollerinde ampirik olarak karboplatin paklitaksel kombinasyonu kullanılmaktadır. Ancak NAKT sırasında optimal yanıt alınamayan hastaların interval cerrahi sonrasında platin dirençli hastalık geliştirmesi nedeniyle düşük sağkalım süreleriyle karşılaşmaları muhtemeldir (36). Böhm ve ark. interval cerrahi sırasında eksize edilen omentumun histopatolojik incelemesi sırasında değerlendirilmek üzere 3 basamaklı bir "kemoterapi yanıt skoru" (KYS) oluşturulmasını önerdi (37). Bu skorlama sistemine göre KYS 1, kemoterapiye hiç yanıt olmadığını, KYS 3 ise tam ya da tama yakın yanıt olduğunu ifade etmekteydi. Aynı çalışmada NAKT sonrası alınan CA 125 yanıtlarının başarılı bir sitoredüksiyon için belirleyici olmadığı ifade edildi. Bu skorlama sistemini kullanılması ile platin dirençli hastaların interval cerrahi öncesinde belirlenerek interval cerrahi sonrası alternatif rejimler seçilerek sağkalım avantajı sağlanması hedeflenmektedir. Ancak literatürde bu hipotezi destekleyecek veri henüz oluşmadı. Aslında kemoterapi duyarlılığı, yani tümör biyolojisi EOK için post operatif rezidüel hastalık miktarından daha önemli görünmektedir.

Yaşam kalitesi hesaplamaları

NAKT uygulamasının hedeflerinden birisi de ileri evre hastalığı olan kişilerde onkolojik sonuçları değiştirmeden daha iyi bir yaşam kalitesi sunabilmektir. Malesef, NAKT konusunda yapılan klinik araştırmalarda yaşam kalitesi konusu ikincil amaç olarak ele alınmıştır.

Greimel ve ark. EORTC randomize kontrollü faz III çalışmasındaki hastaları yaşam kaliteleri yönünden değerlendirdi ve hem NAKT hem de primer cerrahi grubunda benzer sonuçlar buldu (38). Ancak ilginç bir sonuç daha ortaya koydular; o da hastaların yönetildiği ilgili kurumun yaşam kalitesiyle doğrudan ilişkili olduğuydu (38).

CHORUS çalışmasından çıkarılan sonuçlara göre NAKT alan hastaların altıncı ve onikinci aylardaki yaşam kalitesi skorları primer cerrahi yapılan hastalardan bir miktar daha iyiydi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (12).

Worley Jr ve ark. NAKT alan 70 yaş üzerindeki hastalarda primer cerrahiye kıyasla daha az hastane geri yatışı olduğunu ifade etti. Bu retrospektif çalışmada primer cerrahi grubunda hastane geri yatış oranları %14,2 ve interval cerrahi grubunda ise %2,5 olarak bulundu (39). Bu bulgular özellikle ileri evre EOK olan

yaşlı hastalar için NAKT uygulamasının daha iyi yaşam kalitesi sunabileceğini göstermektedir.

NAKT'nin maliyet-etkinliği

Primer SRC'de mortalite ve morbiditenin en güçlü belirteçleri hasta yaşı ve yapılan cerrahinin karmaşıklığıdır (40). NAKT ve primer SRC'nin 65 yaş üzeri ileri evre EOK hastalarında maliyet-etkinliğini araştıran bir çalışmada NAKT uygulamasının primer SRC yapılan hastalarla aynı sağkalım oranları ve literatürdeki morbidite oranları hesaba katıldığında hasta başına 5616 Amerikan Doları daha az maliyetle ilişkili olduğu ifade edildi (41). Ancak bu çalışmanın birçok zayıf noktası mevcuttur. Bu çalışmada yazarlar maliyet analizi için farklı birçok çalışmayı kullandılar ve sağkalım analizleri ise EORTC çalışması sonuçlarına göre uyarlanmıştı. Dahası, yaşam kalitesi analizleri ise sub-optimal sitoredüksiyon yapılan hastalarda sekonder SRC'yi değerlendiren GOG-152 çalışmasından alınmıştı (42). En doğru maliyet etkinlik analizi yapabilmek için maliyetleri ve etkinlik düzeylerini prospektif çalışmalara uyarlamak gerekmektedir (43).

Sonuç olarak NAKT'nin onkolojik sonuçları kötüleştirmeden mortalite ve morbidite oranlarını azalttığı bir hasta grubunun olduğu aşıkardır. NAKT uygulamasındaki belki de en önemli nokta bu hasta grubunun objektif ve kanita dayalı olarak belirlenebilmesidir. Bu amaçla birçok biyokimyasal belirteç, görüntüleme yöntemi, invaziv girişim ve bunların kombinasyonlarından oluşan skorlama sistemi tarif edilmiştir. Belirtilen kurallar ışığında dikkatli olarak seçilmiş hastaların dışında ileri evre over kanserinde primer tedavi şekli maksimum sitoredüktif çabanın gösterilmesidir.

Kaynaklar

1. Salani R, Bristow RE. Surgical management of epithelial ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):75-95.
2. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115(6):1234-44.
3. Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(8):2315-20.
4. Hou JY, Kelly MG, Yu H, McAlpine JN, Azodi M, Rutherford TJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol.* 2007;105(1):211-7.
5. Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol.* 1998;71(3):431-6.
6. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):1070-6.
7. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-53.
8. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):10-4.
9. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, Karlan BY. Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4073-5.
10. Vergote I, Trope CG, Amant F, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIc to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4076-8.
11. Vergote I, Leunen K, Amant F. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer: what is the value of comparing apples with oranges? *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):1-2.
12. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386(9990):249-57.
13. Kang S. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: do we have enough evidence? *Lancet.* 2015;386(9990):223-4.
14. Mueller JJ, Zhou QC, Iasonos A, O'Cearbhaill RE, Alvi FA, El Haraki A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol.* 2016.
15. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 2011;120(1):23-8.
16. Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR, Huppert BJ, Cliby WA. The utility of computed tomography scans in pre-

- dicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer*. 2004;101(2):346-52.
17. Vorgias G, Iavazzo C, Savvopoulos P, Myriokefalitaki E, Katsoulis M, Kalinoglou N, et al. Can the preoperative CA-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):11-5.
 18. Kang S, Kim TJ, Nam BH, Seo SS, Kim BG, Bae DS, et al. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2010;101(1):13-7.
 19. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(8):1156-61.
 20. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2000;77(2):227-31.
 21. Cliby W, Aletti G, Chi D, Bristow R. Re: defining the limits of radical cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;125(2):509-10; author reply 8-9.
 22. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47 Suppl 3:S88-92.
 23. Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):6-11.
 24. Rutten MJ, Leeftang MM, Kenter GG, Mol BW, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD009786.
 25. Brun JL, Rouzier R, Uzan S, Darai E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3):354-9.
 26. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Awtrey C, Hummer A, Venkatraman ES, et al. Ten-year experience with laparoscopy on a gynecologic oncology service: analysis of risk factors for complications and conversion to laparotomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1138-45.
 27. Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, Neven P. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(5):776-9.
 28. van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, Vergote I, Kenter GG, Mol BW, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3191-201.
 29. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Mironov S, Iyer RB, et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;134(3):455-61.
 30. Rauh-Hain JA, Nitschmann CC, Worley MJ, Jr., Bradford LS, Berkowitz RS, Schorge JO, et al. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):63-8.
 31. Ren Y, Shi T, Jiang R, Yin S, Wang P, Zang R. Multiple Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Poor Survival in Bulky Stage IIIC and IV Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(8):1398-404.
 32. Colombo PE, Labaki M, Fabbro M, Bertrand M, Mourregot A, Gutowski M, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;135(2):223-30.
 33. Stoeckle E, Bourdarias L, Guyon F, Croce S, Brouste V, Thomas L, et al. Progress in survival outcomes in patients with advanced ovarian cancer treated by neo-adjuvant platinum/taxane-based chemotherapy and late interval debulking surgery. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):629-36.
 34. da Costa Miranda V, de Souza Fede AB, Dos Anjos CH, da Silva JR, Sanchez FB, da Silva Bessa LR, et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. *Gynecol Oncol*. 2014;132(2):287-91.
 35. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD005343.
 36. Petrillo M, Zannoni GF, Tortorella L, Pedone Anchora L, Salutati V, Ercoli A, et al. Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(6):632 e1-8.
 37. Bohm S, Faruqi A, Said I, Lockley M, Brockbank E, Jayarajah A, et al. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(22):2457-63.
 38. Greimel E, Kristensen GB, van der Burg ME, Coronado P, Rustin G, del Rio AS, et al. Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study

- comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2013;131(2):437-44.
39. Worley MJ, Jr., Guseh SH, Rauh-Hain JA, Williams KA, Muto MG, Feltmate CM, et al. Does neoadjuvant chemotherapy decrease the risk of hospital readmission following debulking surgery? *Gynecol Oncol.* 2013;129(1):69-73.
40. Wright JD, Lewin SN, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Neugut AI, et al. Defining the limits of radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;123(3):467-73.
41. Rowland MR, Lesnock JL, Farris C, Kelley JL, Krivak TC. Cost-utility comparison of neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery for treatment of advanced-stage ovarian cancer in patients 65 years old or older. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):763 e1-8.
42. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2489-97.
43. Salani R. Neoadjuvant chemotherapy vs primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. What is the debate regarding the ideal treatment: approach? age? or cost? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):695-6.

Evre II-III Endometrium Kanseriinde FIGO 1988 ve 2009 Evreleme Sisteminin Sağkalıma Etkisi Üzerinden Karşılaştırılması

Comparison of the FIGO 1988 and 2009 Staging System on Survival of Stage II-IV Endometrial Cancer

Ayşe Altınok^{1,2}, İsmet Şahinler¹

Özet

Amaç: Endometrium kanseri dünyada en sık görülen jinekolojik malignansidir. Çoğunlukla erken evrede tanı konulur. Olguların % 5 ila 20'si Evre II veya III'de tespit edilir. Bu hastaların prognozu hakkında daha detaylı bilgi edinilmesini sağlamak üzere FIGO, 2009'da yeni bir evreleme sistemi oluşturmuştur. Kliniğimizde, FIGO 1988'e göre evrelendirilmiş ve tedavi edilmiş hastaların sağkalımlarının, bu evreleme farklılığından nasıl etkilendiği bu çalışma ile araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Evre II ve III endometrium kanseri tanısı konmuş 167 hasta, FIGO 2009 evreleme sistemine göre yeniden evrelendirildi. Prognostik faktörler ile hastalısız ve genel sağkalım analizleri FIGO'nun her iki evreleme sistemine göre yapılarak karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Her iki evreleme sisteminde (FIGO 1988 ve FIGO 2009) de olguların %42'si (n=70) Evre II; %26'sı (n=43) evre IIIA; %5'i (n=9) evre IIIB'ydı. FIGO 1988'in Evre IIIA şeklinde belirlenen 17 olgu (%10), 2009 evrelemesinde Evre II olarak tanımlandı. Yine FIGO 1988'de Evre IIIC olarak tanımlanan 28 olgunun 19'u (%11) Evre IIIC1; 9'u (%5) Evre IIIC2 olarak yeniden evrelendirildi. Sağkalım analizinde FIGO 1988 ve FIGO 2009 arasında Evre II, IIIA ve IIIB arasında istatistiksel bir fark bulunmadı. Evre IIIC1 ve C2 arasındaki 5 yıllık sağ kalım farkı ise anlamlıydı (sırasıyla %74, %67; p=0,002). Hastalısız sağkalımda da aynı şekilde Evre II, IIIA ve IIIB arasında bir farklılık saptanmazken, Evre III C1 ve IIIC2 arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla %74, %56; p=0,002).

Sonuç: Çalışmamızda; endometriyum kanserinde kullanılan FIGO 2009 evreleme sisteminin, Evre IIIC1 ve IIIC2 grubundaki hastaların prognozu hakkında daha detaylı bilgi verdiği bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Endometrium kanseri, Evreleme, Radyoterapi

Geliş Tarihi: 02/01/2019

Kabul Tarihi: 04/06/2019

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A.D

²Acıbadem Maslak Hastanesi Radyasyon Onkolojisi A.D

İletişim: Uzm. Dr. Ayşe Altınok

Acıbadem Maslak Hastanesi Radyasyon Onkolojisi A.D Büyükdere Cd. No:40 Maslak, 34457 Sarıyer/İstanbul

Tel: :+90 (0532) 3500715, Fax:+90 2124607070

E-posta: draysealtinok@gmail.com

Abstract

Objective: Endometrial cancer is the most common gynecological malignancy in the world. It is usually diagnosed at an early stage. 5 to 20% of cases are diagnosed in Stage II or III. To provide more detailed information about the prognosis of these patients, FIGO has created a new staging system in 2009. This study investigates how the survival of patients staged and treated according to FIGO 1988 in our clinic is affected by the new system.

Material Method: 167 Patients with stage II and III endometrial cancer diagnosed were re-staged according to the FIGO 2009 staging system. Prognostic factors and disease-free and overall survival analysis were compared according to old and new staging systems.

Results: In both the staging systems (FIGO 1988 and FIGO 2009), 42% of cases (n = 70) were stage II, 26% (n = 43) were stage IIIA; 5% (n=9) were stage IIIB. Seventeen cases (10%) defined by FIGO 1988 as Stage IIIA were evaluated as Stage II in the 2009 staging. Nineteen of the 28 patients (11%), defined as stage IIIC in FIGO 1988, were stage IIIC1; 9 (5%) were re-staged as Stage IIIC2. Survival analysis showed no statistically significant difference between FIGO 1988 and FIGO 2009 between Stage II, IIIA and IIIB. The 5-year survival difference between stage IIIC1 and C2 was significant (74%, 67%, p = 0.002, respectively).

Conclusion: In our study; the FIGO 2009 staging system used in endometrial cancer has been found to provide more detailed information about the prognosis of patients in stage IIIC1 and IIIC2 groups.

Key words: Endometrial cancer, staging, radiotherapy

Giriş

Endometrium kanseri tanısı olguların çoğunluğunda erken evrede iken konulmaktadır. Evre II ve III hastalığın görülme olasılığı ise %5 ile %20 arasındadır (1). Primer küratif tedavisi cerrahidir (2). Cerrahi tipi total abdominal histerektomi-bilateral salpingo ooferektomi (TAH-BSO) olup erken evredeki düşük riskli olgular haricinde pelvik-paraaortik lenfadenektomi (PPLN) önerilmektedir (3). Sadece cerrahi ile tedavi edilen olgularda, yinelemelerin yüksek olması nedeniyle, radyoterapi ve kemoterapi tedaviye eklenmiştir (4,5).

Kanser tanısı almış hastalarda prognozun belirlenmesi ve prediktif faktörlere göre tedavi şeklini belirlemek için evreleme sistemleri kullanılmaktadır. Endometrium kanseri için FIGO (International Federation of Gynecologists and Obstetricians), ilk olarak 1970 yılında, hastalığın klinik bulgularına göre oluşturulmuş evreleme sistemini tanımlanmıştır. Bu sistem 1988 yılında yerini cerrahi evreleme sistemine bırakmıştır (6,7). 2009'a kadar geçerli olan bu evrelemede bazı eksikler FIGO 2009 revizyonuyla giderilmiştir. Değişiklikler 5 başlık altında toplanmıştır. Birinci değişiklik; prognozu aynı olan Evre IA ve IB olgular, tek bir grupta (Evre IA) sınıflanmıştır. İkincisi Evre IIA olarak sınıflanılan ancak tanımlama güclüğü olan "endoservikal gland tutulumu" evrelemeden çıkartılmış ve servikal tutulumun olması sadece Evre II olarak evrelendirilmiştir. Üçüncüsü, izole peritoneal sitolojinin tek başına olması prognozu olumsuz etkilemediği için, evrelemeden çıkartılmıştır. Dördüncüsü, parametrial invazyon varlığı Evre IIIB'ye dahil edilmiştir. Beşinci değişiklik ise, pelvik ve paraaortik lenf nodu pozitifliğinin farklı prognozu olması nedeniyle yeni evrelemede IIIC1 (pel-

vik lenf nodu pozitifliği) ve IIIC2 (paraaortik lenf nodu pozitifliği) olarak ayrılmıştır (8).

Tüm bu değişiklikler hastaların dağılımında ve prognozlarında önemli farklılıklar getirmektedir. Bu nedenle XXX Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda FIGO 1988 evreleme sistemine göre evre II ve III endometrium kanseri ve alt grupları, FIGO 2009'daki değişikliklere göre yeniden evrelendirilmiştir. Ardından evre kaymalarına göre sağkalım analizleri yapılarak, prognostik faktörler karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yönetim

1978 ile 2004 yılları arasında opere endometrium kanseri tanısıyla kliniğimize başvuran FIGO 1988 evreleme sistemine göre evre IIA-B ve IIIA-B-C olgu sayısı 167'di. Bu hastalardan evre II A ve B olarak ayrılmış olanlar, yeni sisteme göre evre II olarak sınıflandırıldı. İzole peritoneal sitoloji nedeniyle III A grubunda olan 17 hasta da yeni sisteme göre evre II'ye kaydırıldı. Pelvik ve paraaortik lenf nodu pozitifliği nedeniyle Evre IIIC olarak tanımlanan 28 olgunun 19'u (%11) sadece pelvik lenf nodu pozitifliği nedeniyle Evre IIIC1; 9'u (%5) ise paraaortik tutulum nedeniyle Evre IIIC2 olarak yeniden sınıflandırıldı.

Tüm hastalar cerrahi sonrası değerlendirilmiştir. Cerrahi olarak TAH+BSO, TAH+BSO+ Pelvik Lenfadenektomi ve TAH+BSO+ Pelvik ve Paraaortik Lenf nodu örnekleme yapılmıştır. Cerrahi sonrası uygulanacak radyoterapi (RT) öncelikle eksternal olarak verilmiştir. Pelvik RT'de ön-arka veya 4 alan kutu (box) tekniği kullanılmıştır. Otuz bir hastada geniş batın ve pelvik ışınlama yapılmıştır. Paraaortik lenf nodu tutulumu olan 9 hastaya ise paraaortik alan eklenmiştir. Pelvik ve paraaortik RT dozu 25 fraksiyonda 45 Gy'di. Geniş

batın ışınlaması, periton sıvı pozitifliği ve berrak hücreli karsinom histolojisinde yapılmıştı. Böbrek koruması 12 Gy'de arka alandan intarvenöz pyelografi yardımıyla böbrek loju belirlenerek, karaciğer koruması ise 22.5 Gy'de ön ve arka alanlardan yapılmıştı. Günlük fraksiyon dozu 1.2 Gy seçilmiş olup toplam doz 25.2 Gy'di. Pelvik alan ışınlamasında ise standart pelvik alanlar kullanılmıştır.

Brakiterapi iki boyutlu planlama ile 152 hastaya uygulanmıştır. Eksternal RT sonrası birinci haftada başlanılmıştır. Fletcher-Suit ovoid aplikatörleri kullanılarak, doz A noktasına tanımlanmış ve yüksek doz hızlı brakiterapi cihazıyla verilmiştir. Toplam 3 fraksiyonda 24 Gy uygulanmıştır (15-30 Gy).

Tedavi sonrasında takip, ilk 2 yıl, her 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ve 5. yıldan sonra ise her yıl yapılmıştır. Her kontrolde jinekolojik muayene yapılmıştır. Semptom varlığında akciğer ve/veya abdominopelvik tomografi istenmiştir. Semptomsuz hastalarda yılda bir kez rutin istenmiştir.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra sağkalım analizlerinde* Kaplan-Meier analizi ve evrelere göre değerlendirmelerde Log Rank test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

*Hastaliksız sağkalım: Endometrium Ca tanısı konulmasından, nüks veya metastaza kadar geçen süre olarak hesaplandı.

*Genel sağkalım: Endometrium Ca tanısı konulmasından, hastanın ex olduğu tarihe kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Bulgular

Histolojik tanısı Endometrium kanseri olan 167 hasta incelendi. Takip süresi medyan 81 aydı (13-267). Ortanca yaş 58'di (28 min-82 maks). Hastaların 130'u (%78) endometrioid adenokarsinom tanılıydı. Adenopapiller histoloji 17 (%10), adenoskuamöz 8 (%5) berrak hücreli karsinom 7 (%4), adenoakantoma ise 5 (%3) hastada saptanmıştı. Cerrahi olarak 90 hastaya (%54) TAH+BSO, 44 hastaya (%26) TAH+BSO+Pelvik Lenfadenektomi ve 33 hastaya (%20) ise TAH+BSO+ pelvik ve paraaortik Lenf nodu örnekleme yapılmıştı. Tüm hastalara eksternal RT uygulanmıştı. Ortalama doz 45 Gy'di (min 38 Gy- maks 59 Gy). Brakiterapi 152 hastaya (%91) ortalama 4 fraksiyonda (min 3, maks 5 fraksiyon) 24 Gy (min 15 Gy- maks. 30 Gy) olarak uygulanmıştı.

FIGO 1988 ve FIGO 2009 evreleme sistemleri arasında, olguların %42'si (n=70) her iki evrelemede Evre II; %26'sı (n=43) evre IIIA; %5'i evre IIIB olarak saptanmıştır. FIGO 1988'in Evre IIIA şeklinde tanımladığı 17 olgu (%10), 2009 evrelemede Evre II olarak görülürken; 1988'de Evre IIIC olarak tanımlanan 28 olgunun 19'u (%11) Evre IIIC1; 9'u (%5) Evre IIIC2 olarak saptanmıştır. Dağılım Tablo-1'de özetlenmiştir.

Evre II, IIIA ve IIIB grubundaki hastaların 5 yıllık sağkalım analizlerinde FIGO 1988 ve FIGO 2009 arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak FIGO 2009'da C1 ve C2 olarak ayrılan Evre III hastaların GS'ları sırasıyla %74 ve %67'dir. FIGO 1988'de bu grup total olarak Evre IIIC olarak değerlendirilmiş olup GS %71'dir. Evre III C1 ve C2 arasında oluşan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). Yine hastaliksız sağkalımlara (HSK) bakıldığında, Evre II, IIIA ve IIIB için anlamlı bir farklılık bulunmazken, Evre IIIC1 ve IIIC2 arasındaki fark anlamlıydı (sırasıyla %74 ve %56 ve $p=0,002$).

Sağkalım verileri Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. FIGO 1988 ve 2009 Evreleme sistemine ilişkisi

		FIGO 1988 evre					Total
		IIa	IIb	IIIa	IIIb	IIIc	
FIGO 2009	II	31	39	17	0	0	87
Evre	IIIa	0	0	43	0	0	43
	IIIb	0	0	0	9	0	9
	IIIc1	0	0	0	0	19	19
	IIIc2	0	0	0	0	9	9
Total		31	39	60	9	28	167

Tablo 2. FIGO 1988 ve 2009 Evreleme sistemine göre genel ve hastalısız sağkalım değerlendirmeleri

Evre	Sayı (%)	5-yıllık GSK (%)	5-yıllık HSK (%)	
FIGO 1988	IIa	31 (18,6)	26 (84)	25 (81)
	IIb	39 (23,4)	33 (84)	32 (82)
	IIIa	60 (35,9)	55 (92)	53 (88)
	IIIb	9 (5,4)	8 (89)	8 (89)
	IIIc	28 (16,8)	20 (71)	19 (68)
FIGO 2009	II	87 (52,1)	74 (85)	72 (83)
	IIIa	43 (25,7)	40 (92)	38 (88)
	IIIb	9 (5,4)	8 (89)	8 (89)
	IIIc1	19 (11,4)	14 (74)	14 (74)
	IIIc2	9 (5,4)	6 (67)	5 (56)

Tartışma

Endometrium kanseri tüm dünyada en sık görülen malign jinekolojik tümördür (9). Çoğunluğu (%80) erken evrede saptanır ve etkin tedavi ile 5 yıllık sağkalımı % 90'nın üstündedir (10). Evre II ve III tümörlerin görülme sıklığı daha azdır. Sağkalımları ise evre II'den IIIc'ye doğru % 80'lerden % 50'lere düşmektedir (11). Bizim çalışmamızda Evre II için GSK %80, Evre IIIc2'de ise % 55 olarak bulunmuştur.

FIGO evrelemesi, jinekolojik tümörlerde, hastalığın yayılım paternine göre hangi evrede olduğunu belirleyen bir sistemdir. Tüm dünyada, jinekolojik tümörler için ortak bir dil oluşturulması ve etkin tedavinin seçilmesi için kullanılır. Endometrium kanseri için 1970 yılında, ultrasonografik inceleme, fraksiyone küretaj ve pelvik muayeneye dayanan klinik evreleme kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu yöntemlerle elde edilen veriler yeterli ve doğru prognostik veri sağlamadığı için, 1988'de cerrahi evreleme sistemi devreye girdi (7). FIGO 1988'e, miyometriyal invazyon derinliği, peritoneal sitoloji, lenf nodu invazyonu, servikal ve adneksial invazyon parametreleri eklenmişti. Bazı parametrelerin prognostik değeri konusundaki tartışmalı çalışmalar sonucunda ise 2009 yılında FIGO evreleme sistemi revize edilmiştir (12-15).

FIGO 1988 'e göre Evre II hastalık servikal glandulara sınırlı tümör (IIA) ile servikal stromal dokuya ulaşmış tümörler (IIB) olmak üzere ikiye ayrılarak inceleniyordu. Ancak servikal glandular tutulumunun prognostik değeri konusunda tartışmalı görüşler mevcuttu (16). Alt grup analizleri yapıldığında evre IIB hastalığın prognozunun daha kötü olduğu, evre IIA hastalığın ise evre I ile benzer prognoza sahip olduğu, glandüler tutulumun grade ya da miyometriyal invazyon derinliğine göre prognostik olarak daha az önem taşıdığı gözlemlenmiştir (14,17). Bütün bu veriler ışığında endoservi-

kal stromal tutulumunun evre II olarak adlandırılmasına ve glandüler tutulum tanımının evrelemeden çıkarılmasına karar verilmiştir. Çalışmamızda IIA grubunda GSK %88, IIB grubunda ise yine %88 olarak bulunmuştur.

FIGO 1988'de IIIA grubunda yer alan periton pozitifliği, uterusu sınırlı evre I ya da II tümörlerde izole olarak bulunduğu, tedaviyi yönlendirmede etkinliği tartışılmaktaydı (18). Bu grup hastanın periton sıvısından bağımsız bir prognoz gösterdiği çalışmalarla gösterilmişti. Bu nedenle revize edilen FIGO evrelemesinde (2009) periton sıvısı pozitifliği evre III kategorisinden çıkarılmış ve ayrıca belirtilmesi önerilmiştir. Ancak Gültekin ve arkadaşlarının, her iki evreleme sistemini karşılaştırdıkları çalışmalarında, peritoneal sitolojinin evrelemeden çıkarılmasıyla, bu grup hastanın eksik tedavi edilme olasılığını belirtmişlerdir (19). Bizim çalışmamızda evre IIIA grubundaki 60 hastanın 17'si periton sıvısı pozitifliği nedeniyleydi. Serviks tutulumu olan bu hastalar FIGO 2009'a göre evre II'ye kaydırıldı. Her iki sınıflamada Evre IIIA grubunun sağkalımı %92, %93 olarak bulundu. İstatistiki bir anlamlılık saptanmadı. Bunun sebebi Evre II ve IIIA arasındaki sağkalım farkının %5'i geçmemesi ve çalışmamızda evre kayması olan hasta sayısının çok az olması olabilir.

Endometrium kanserinin lenfatik yayılımı, pelvik ve paraaortik lenf nodlarıdır. Pelvik lenf nodu tutulumu saptanan hastaların yarısında paraaortik lenf nodları da tutulmuştur. Ancak pelvik lenf nodu tutulumu olmadan paraaortik tutulumun olması nadirdir. Her iki grup lenf nodunun tutulumunun prognoza etkisini araştıran çalışmalar, beş yıllık sağkalımı pelvik nod tutulumu için %70-80, paraaortik tutulum için %30-40 olarak bildirmiştir (20-26). Farklı prognoza sahip iki ayrı lenf nodu grubunun tutulumunun FIGO 1988'de aynı grupta sınıflanması (Evre IIIc), özellikle paraaort-

tik lenf nodu tutulumu olan grubunun optimal tedaviye edilememesine sebep olmaktadır. FIGO 2009 evrelemede, pelvik lenf nodu tutulumu evre IIIC1 olarak sınıflandırılırken, paraaortik lenf nodu pozitifliği (pelvik lenf nodu pozitif ya da negatif olsun) evre IIIC2 olarak sınıflandırılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda da evre IIIC1 ve evre IIIC2 arasında sağkalım analizinde anlamlı farklılık olduğu görülmüştür, sırasıyla %68, %55 (p=0,0.2)

Bugüne kadar yapılmış, her iki evreleme sistemini karşılaştıran çalışmalarda, FIGO 2009'un genel sağkalım ve hastalısız sağkalım için daha detaylı prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir (27,28).

Sonuç

Çalışmamızda, değiştirilen FIGO 2009 evreleme sisteminin Evre II, IIIA ve IIIB'de sağkalım üzerine bir etkisi görülmedi. Ancak Evre IIIC grubunun detaylandırılması ile, pelvik ve paraaortik lenf gruplarının tutulumunun, farklı prognostik etkide olduğu saptandı.

Kaynaklar

- 1- <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine-cancer/incidence#heading-Three>
- 2- ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005 Aug;106(2):413-25.
- 3- Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN et al. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008 Jan;83(1):97-112.
- 4- Klopp A, Smith BD, Alektiar K et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2014 May-Jun;4(3):137-44
- 5- 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 Sep;46(13):2422-31
- 6- FIGO: Classification and staging of malign tumors in female pelvis. *Int. J. Gynecol.Obstet.* 9:172, 1971
- 7- FIGO: Corpus cancer staging. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 28: 189-193, 1989
- 8- Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 May;105(2):109.
- 9- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):7-30.
- 10- Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Jan; 26(1): 2–30.
- 11- National Cancer Institute. Endometrial cancer treatment Physician Data Query (PDQ). 2015; <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/healthprofessional>.
- 12- Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S43-103. *Cancer Prev Control.* 1998 Dec;2(6):260-1.
- 13- Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2003;83:79–118.
- 14- Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgicalpathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.30
- 15- Nicklin JL, Petersen RW. Stage 3B adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 2000;78:203–7.
- 16- Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010;114:1-9.
- 17- Zaino RJ. FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28:1-9.
- 18- Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):470-3.
- 19- Gultekin M, Yildiz F, Ozyigit G et al. Comparison of FIGO 1988 and 2009 staging systems for endometrial carcinoma. *Med Oncol* (2012) 29:2955–2962
- 20- ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373:125-36.
- 21- Corn BW, Lanciano RM, Greven KM, Schultz DJ, Reisinger SA, Stafford PM, Hanks GE. Endometrial cancer with para-aortic adenopathy: patterns of failure and opportunities for cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:223-7.31
- 22- Nelson G, Randall M, Sutton G, Moore D, Hurteau J, Look K. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: analysis of

- treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1999;75:211-4.
- 23- Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, Nishiya M, Makinoda S, Fujimoto S. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997;65:82-7.
- 24- Mundt AJ, Murphy KT, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Connell PP. Surgery and postoperative radiation therapy in FIGO Stage IIIC endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1154-60.
- 25- Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Aksu T, Yuce K. Surgical stage III endometrial cancer: analysis of treatment outcomes, prognostic factors and failure patterns. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:553-6.
- 26- Rose PG, Cha SD, Tak WK, Fitzgerald T, Reale F, Hunter RE. Radiation therapy for surgically proven para-aortic node metastasis in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:229-33.
- 27- Werner HMJ, Trovik J, Marcickiewicz J et al. Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification. *Gynecol Oncol*;2011
- 28- Cooke EW, Pappas L, Gaffney DK. Does the revised international federation of gynecology and obstetrics staging system for endometrial cancer lead to increased discrimination in patient outcomes? *Cancer*. 2011;117:4231-7.

Giant Musinous Cystadenoma Monitored Until The Term Pregnancy Without Ending Pregnancy: Case Report

Gebeliği Komplike Etmeden Miyada Kadar Takip Edilen Dev Ovaryan Müsinöz Kistadenom: Olgu Sunumu

Dr. Aysun Tekeli Taşkömür¹ ve Dr. Osman Fadıl Kara

Abstract

There is no certain consensus on approach towards the adnexal mass in pregnancy. A wide spectrum treatment from conservative monitor to the complicated operations may be needed. Many of these adnexal masses are benign and disappear itself. Adnexal masses which have become persistent in the later weeks of pregnancy may force the physician and patient in the monitoring and treatment processes. This study, based on a case having an adnexal mass which was accidentally determined in the 29th week of the pregnancy, aims to contribute to the diagnosis, follow-up and treatment of the adnexal masses in pregnancy by using the datum of the literature.

Key words: Adnexal mass, cyst, pregnancy.

Özet

Gebelikte adneksiyel kitlelere yaklaşımda belirlenmiş bir konsesusu yoktur. Konservatif takipten komplike operasyonlara kadar geniş spektrumda tedavi gerekebilir. Bu adneksiyel kitlelerin büyük çoğunluğu benign olup, çoğu rezoluse olabilir. İlerleyen gebelik haftalarında persiste olan adneksiyel kitleler hekimi ve hastayı takip ve tedavide zorlayabilir. Biz bu yazıda 29. gebelik haftasında tesadüfen tespit edilmiş adneksiyel kitlesi olan bu vakadan yola çıkarak gebelikte adneksiyel kitlelerin tanı, takip ve tedavisine literatur verileriyle katkıda bulunmak istedik.

Anahtar kelimeler: Adneksiyel kitle, kist, gebelik, müsinöz kistadenom.

Geliş Tarihi: -

Kabul Tarihi: -

Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital Gynaecology and Obstetrics Clinic

İletişim: Dr. Aysun Tekeli Taşkömür

Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital Gynaecology and Obstetrics Clinic

Tel: 0(553) 479 56 80

E-posta: dr.isoon77@hotmail.com

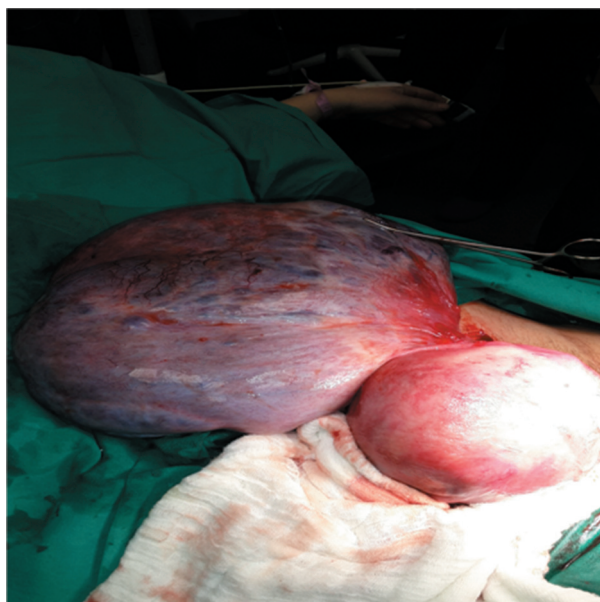
Introduction

Mucinous tumors form one-third of(%36) the tumors in general. Most parts of mucinous tumors are benign, so they are mucinous cystadenoma(%81). Borderline tumors constitute fourteen percent and malign tumors do five percent. The average age having mucinous cystadenoma is 44. They are one of the main tumors that can reach the biggest size. Their range can reach 30 centimeter and more, and their weight can be as much as 30-40 kilograms. Bilateralite is rare and %98 is unilateral(1,2).

During pregnancy, the incidence of adnexal mass index changes between 1/18 and 1/8000. They are usually asymptomatic(3). Although they are rarely seen, there is no a certain consensus on the approach of adnexal mass index in pregnancy that requires broad spectrum treatment from conservative follow-up to complicated operation. This situation forces clinicians to treat and monitor the patient. We want to examine recognition, diagnosis and monitoring of adnexal mass with the case that was accidentally diagnosed in third trimester.

Case

A 29 aged pregnant woman applied the clinic in the 29th week of her pregnancy with two gravida, one parite. In ultrasonography, one living fetus compatible with 29 week was detected along with intense cystic lesion with multiseptas which is approximately 314*172mm that starts from epigastric region to left lateral abdomen in it. Ca 125 level of patient was 15. Low resistance blood flow was not seen in doppler ultrasonography. There was not a specific feature of clinical complaint of patient. All other diagnoses were also normal. Patient and her relatives were informed about the current situation. Patient who was informed about malignite did not approve the operation with the risk of preterm labor. Information paper was signed by patient and then she was monitored spontaneously. The patient was taken for caesarean section in her 36th week pregnancy electively. After the operation, the mass which was in intra-abdominal excised with left oophorectomy without rupturing. The result of pathology was recorded as benign mucinous cystadenoma that weighed 2500gr and its size was 23*18cm(Picture 1,2). There weren't any complications of the patient in post-operation monitoring.



Picture 1&2: The pictures of adnexal mass after the sectio

Discussion

Thanks to ultrasonography used in routines of adnexal mass, the mass can be diagnosed in the early stages. However, masses can be complicated with rupture, cyst bleeding, infection and torsion. The ultrasonography can distinguish the masses which is simple, complicated or solid(4).

Small adnexal masses that are seen as accidentally in ultrasonography are not risk group. Moreover, Bernard and his friends found that big and ultrasonographically complicated masses get well spontaneously. In this study, 18391 ultrasonography was used and applied to 432 women. Adnexal mass incidence was found as %2.3 and percentage of over torsion was determined as %1(5).

The best time for elective surgery is second trimester. The patient should be informed about preterm labor risk. In our case, the patient was in her 29th week. The fact that 3rd trimester has more risk of complication of surgery for the patient, preterm delivery is risky and the patient suspected for malignancy risk cysts were told to the patient and her relatives. However, the patient and their relatives agreed on the operation by taking all risks when it is need.

The best interventional method should be discussed(laparoscopy or laparotomy). In the most of the studies, It is shown that the 1st trimester laparoscopy is more reliable and suitable than 2nd trimester laparoscopy.

While discriminating the benign malign of adnexal masses, ultrasonography, doppler ultrasonography and tumor markers can be used. Many characteristic features were defined in discrimination of benign and malign mass in ultrasonography studies. According to studies that were used for diagnosis malignite, average positiveness of ultrasonography is %74 and average sensitivity is %88.

Weiner et al. have studied on blood flow resistance in women with adnexal masses with pre-exploratory surgery transvaginal color flow imaging technique. Intramural blood flow continuously shows low resistance in patients with malign tumor and flow index is below 1/16. While the sensitivity of preoperative flow index in malign ovarian tumor screenings are %94, its specificity is %97. These criteria are used in making distinction between malign and benign ovarian masses: number of veins in each mass, vein localization(central or peripheral), peak pulse rate, lowest resistance index, average resistance index. Color doppler signals are detected to be %100 in malign, %75 in benign masses. It is reported by Alcazar et al. that this difference is statistically meaningful(6,7).

Tumor indicators can be also clue in about the ma-

lign and benign distinction. Ca 125 tumor related antigen is an antibody used on %80 of patients with epithelial ovarian cancer. Malignite too, increases in acidic benign cases(8).

In our case, it was not considered as malign when it was observed that the patient was diagnosed during the 29th week of pregnancy, Ca 125 turned out normal, number and localization of veins in ultrasonography were evaluated and the flow index in doppler ultrasonography were looked. They decided to postpone the operation until a complication is developed after the patient and her relatives were informed. Therefore, the patient with an estimated fetal weight of 2850gr was taken into cesarean section. Mass of the patient who went through cesarean section was taken by oophorectomy without being ruptured.

Consequently, according to clinical and radiological symptoms of the patient, conservative or surgery approach options are evaluated during the gestational week that the mass is identified, even though the growth of the mass is vital when diagnosed. Adnexal masses that are considered to be asymptomatic, benign should primarily be treated with conservative approach. However, if it is necessary to interfere, elective operation at the beginning of the 2nd trimester is an ideal period for both mother and fetus.

References:

- 1- Czernobilsky, B. (1977). Pathology of the female genital tract. Springer-Verlag, New York. pp: 453-504. Doi: <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-6143-6>
- 2- Lawrence, W.D., Papas, P. (1996). Histopathology of ovarian neoplasia in gynecologic oncology. Saunders Company. pp:174.
- 3- Kumari, I., Kaur, S., Mohan, H., Huria, A. (2006, Feb.). Adnexal masses in pregnancy: A 5 year Review. Aust N Z Obstet Gynecol, 46(1):52-54. Doi: 10.1111/j.1479-828X.2006.00515.x
- 4- Yakasal, A.A., Bappa, L.A. (2012, Jul-Dec). Diagnosis and management of adnexal masses in pregnancy. Journal of Surgical Technique Case Report, 4(2):79-85.
- 5- Bernhard, L.M., Klebba, P.K., Gray, D.L., Mutch, D.G. (1999, April). Predictors of persistence of adnexal masses in pregnancy. Obstetrics&Gynecology, 93(4):585-589. doi: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(98\)00490-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00490-6)
- 6- Weiner, Z., Thaler, I., Beck, D., et al. (1992, Feb.). Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging. Obstetrics&Gynecology, 79(2):159-162.
- 7- Alcazar, J., Ruiz-Perez, M.L., Errasti, T. (1996, August). Transvaginal color-Doppler sonography in adnexal masses: which parameter performs best? Ultrasound in

- Obstetrics&Gynecology, 8(2):114-119. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1996.08020114.x>
- 8- McCarthy, A. (2007). Miscellaneous medical disorders Dewhurst's textbook of obstetrics and gynaecology. United States: Blackwell Publishing, pp. 283-288.
 - 9- Aslam, N., Ong, C., Woelfer, B., Nicolaidis, K., Jurkovic, D. (2000). Serum CA125 at 11-14 weeks of gestation in women with morphologically normal ovaries. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 107(5): 689-690. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb13314.x>
 - 10- Bahador, A., Lowe, M.P., Cheng, J., Roman, L.D. (1994). Gynecologic cancer in pregnancy. Philadelphia: Elsevier. pp:921.
 - 11- Yuen, P., Ng, P., Leung, P., Rogers, M.S. (2004, September). Outcome of laparoscopic management of persistent adnexal mass during the second trimester of pregnancy. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, 18(9): 1345-1357.
 - 12- Fleischer, A.C., Shah, D.M., Entman, S.S. (1990, Jan.). Sonographic evaluation of maternal disorders during pregnancy. *Radiologic Clinics of North America*. 28(1):51-58.
 - 13- Hess, L.W., Peaceman, A., O'Brien, W.F., Winkel, C.A., Cruikshank, D.P., Morris, J.C. (1988, May). Adnexal mass occurring with intrauterine pregnancy. *American Journal Obstetrics&Gynecology*, 158(5):1029-1034. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(88\)90212-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(88)90212-8)
 - 14- Struyk, A.P.H.B., Treffers, P.E. (1984, January). Ovarian tumors in pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 63(5): 421-424. <https://doi.org/10.3109/00016348409156696>
 - 15- Amos, J., Schorr, S., Norman, P., et al (1996, April). Laparoscopic surgery during pregnancy, *American Journal of Surgery*. 171(4):435-437. doi:[https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)89626-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)89626-2)

Endometrioid type endometrium adenocarcinoma with brain and bone metastasis with early fatal outcome: A case report

Erken dönemde ölüm ile sonuçlanan beyin ve kemik metastazı mevcut endometrioid tip endometrium adenokanseri: Olgu sunumu

Fatih Aktoz, Ali Can Gunes, Onur Can Zaim,
Mehmet Coskun Salman

Abstract

Endometrial cancer is the most common gynaecological cancer in developed countries and brain and bone metastasis are extremely rare. A 47-year-old, gravida 1, para 1 woman had undergone endometrial biopsy for menometrorrhagia and had been diagnosed to have grade 2, endometrioid type endometrial carcinoma. She was referred to and operated in our hospital. One month later, she admitted to the emergency department with right sided paresthesia and multiple metastatic lesions were detected in cranial magnetic resonance imaging (MRI). After the completion of the brain radiotherapy, her medical condition was deteriorated. She had dyspnea and back pain. Imaging of the thorax showed multiple metastatic lesions in vertebrae and lungs. The patient died on the 76th postoperative day. To the best of our knowledge, this patient was the sixth case reported in the literature diagnosed with endometrial cancer with concomitant bone and brain metastasis.

Key words: endometrial cancer, brain metastasis, bone metastasis

Özet

Endometriyal kanser gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Beyin ve kemik metastazı oldukça nadir görülmektedir. 47 yaşında, gravida 1, parite 1 kadın hasta menometroraji sebebiyle yapılan endometriyal biyopside grade 2 endometrioid tip endometrium kanseri tanısı almıştır. Hastanemize sevk edilmiş ve hastanemizde opere edilmiştir. Bir ay sonra, parestezi şikayeti ile acil servise başvuran hastanın beyin MR'ında çok sayıda metastatik lezyon tespit edilmiştir. Beyin radyoterapisinin tamamlanmasından sonra hastanın medical durumu kötüleşmiştir. Dispne ve kemik ağrıları şikayetleri olması üzerine toraks görüntülemesi yapılmıştır. Metastatik kemik ve akciğer lezyonları tespit edilmiştir. Hasta postoperatif 76.günde hayatını kaybetmiştir. Bildiğimiz kadarıyla bu vaka, kemik ve beyin metastazı ile seyreden literatürdeki altıncı vakadır.

Anahtar kelimeler: endometriyal kanser, beyin metastazı, kemik metastazı

Geliş Tarihi: 08/04/2018

Kabul Tarihi: 07/06/2019

Hacettepe University, Department of Obstetrics and Gynaecology, Ankara, Turkey.

İletişim: Fatih Aktoz

Hacettepe University, Department of Obstetrics and Gynecology, 06100, Sıhhiye/Ankara

Tel: +90 312 3051800

Tel: +90 532 1773290

E-posta: fatihaktoz@gmail.com

Introduction

Endometrial cancer is the most common gynaecological cancer in developed countries. It is usually diagnosed at early stages due to abnormal uterine bleeding and therefore long-term survival is expected in most patients. However, metastatic disease can be seen at the time of diagnosis and the cancer most commonly tends to spread to regional lymph nodes, liver and lungs. Nevertheless, brain and bone metastasis are extremely rare. There are only 101 reports of endometrium cancer with bone metastasis and 116 cases with brain metastasis (1, 2).

In this report, we describe a case of endometrial carcinoma with bone and brain metastasis diagnosed during the early postoperative period which resulted in a very short survival.

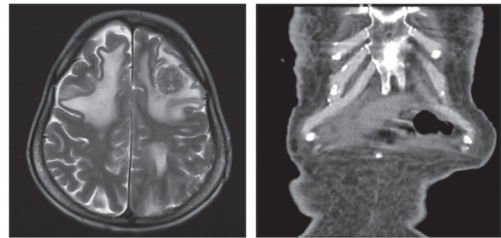
Case report

A 47-year-old, gravida 1, para 1 woman had undergone endometrial biopsy for menometrorrhagia and been diagnosed to have grade 2, endometrioid type carcinoma of the endometrium. She was referred to our hospital for surgical management. No further imaging was requested since she had neither additional symptoms nor elevated serum CA 125 level. During surgery, neither ascites nor gross extrauterine spread was detected on exploration. Total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy was performed and a grade 3 endometrioid type endometrial adenocarcinoma with a tumor diameter of 5 cm, involving cervical stroma and invading myometrium deeply was reported on frozen sections. Accordingly, omentectomy and bilateral pelvic and para-aortic lymph node dissection was performed. The final pathology revealed that she has stage 3C2, grade 3 disease according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) system. The results were discussed on multidisciplinary tumor board and a decision of chemotherapy followed by extended-field external radiation to the para-aortic and pelvic regions was made.

The first course of the chemotherapy was given three weeks after the operation and one week later, the patient was admitted to emergency department of our hospital with paresthesia on the right side. Multiple metastatic lesions, with the largest dimension 2.4 cm were detected in brain magnetic resonance imaging (MRI) (Figure 1). The patient was consulted to the neurosurgery department and was considered to be as inoperable. Brain radiotherapy was administered.

The patient was hospitalized one week after the completion of the brain radiotherapy due to the deteriorated medical condition. She had dyspnea and back

pain. Imaging of the thorax showed multiple metastatic lesions in vertebrae and lungs. (Figure 1). During the follow-up, no improvement on general medical condition was observed and cardiac arrest occurred on the 76th postoperative day. The patient was recognized as exitus after a lack of response to cardiopulmonary resuscitation.



Picture 1&2: Brain and thorax imaging.

Discussion

Endometrial cancer is mostly seen in women age 40 and older. Although direct local invasion and lymphatic spread are more common, hematogenous spread is possible. Risk of bone and brain metastasis via the hematogenous route in endometrial cancer is 2-6% and 0.3-1.1%, respectively (2, 3). These uncommon metastases are mostly seen in the high-grade tumors and usually develop as part of disseminated disease or associated with widespread abdominopelvic recurrences. The relatively small number of cases reported in the literature, therefore no clear consensus for treatment had been found in the literature.

Bone metastasis of endometrial cancer is mostly seen in vertebrae (4). In a literature review, Shigemitsu et al. reported that bone metastasis were detected with a median time period of 17 months (range 1-148 months) after the initial diagnosis of endometrial cancer (4). In that report, the median survival of patients after the detection of bone metastasis was 8.5 months (range of 1-54 months). In case of bone metastasis, radiotherapy is most commonly used, but systemic chemotherapy may also be given especially in patients with distant metastasis other than bone. In addition, zoledronic acid may be used effectively for bone metastasis and its use is associated with decreased bone pain (5).

Brain metastasis from endometrial carcinoma is most commonly detected in cerebellum. Brain metastasis is usually diagnosed following the detection of primary disease with a median interval of 17 months (range 2 to 108 months). Almost half of the patients

had isolated brain metastasis while the other half had brain metastasis with extracranial disease (6). Patients with brain metastasis have poor prognosis with a median survival of 5 months (range 0.1-171 months). Radiotherapy is often preferred as a treatment choice but surgery, chemotherapy and radiotherapy combinations can also be considered according to patient status.

Uccella et al. mentioned that there were only three endometrial cancer cases reported with bone and brain metastasis together in the literature and they added 2 more cases with their study (2). In the light of the literature, this patient was the sixth case of the endometrial cancer with concomitant bone and brain metastases.

References

1. Doger E, Cakiroglu Y, Ozdamar O, Ceylan Y, Kole E, Yucesoy I, et al. Bone metastasis in endometrial cancer: evaluation of treatment approaches by factors affecting prognosis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(3):407-16.
2. Uccella S, Morris JM, Multinu F, Cliby WA, Podratz KC, Gostout BS, et al. Primary brain metastases of endometrial cancer: A report of 18 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2016;142(1):70-5.
3. Loizzi V, Cormio G, Cuccovillo A, Fattizzi N, Selvaggi L. Two cases of endometrial cancer diagnosis associated with bone metastasis. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;61(1):49-52.
4. Shigemitsu A, Furukawa N, Koike N, Kobayashi H. Endometrial cancer diagnosed by the presence of bone metastasis and treated with zoledronic Acid: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol.* 2010;3(3):471-6.
5. Croucher P, Jagdev S, Coleman R. The anti-tumor potential of zoledronic acid. *Breast.* 2003;12 Suppl 2:S30-6.
6. Piura E, Piura B. Brain metastases from endometrial carcinoma. *ISRN Oncol.* 2012;2012:581749.