

ERKEN EVRE ENDOMETRİYUM KANSERLERİNDE TEDAVİ

Dr. Murat Gültekin¹, Dr. Güldeniz Aksan², Dr. Nasuh Utku Doğan², Dr. Melih Velipaşaoğlu²,
Dr. Polat Dursun³, Dr. Kunter Yüce², Dr. Ali Ayhan³

ÖZET

Erken evre endometriyum kanserlerinde tedavi jinekolog onkologlar arasında hala tartışmalıdır. Geçmişte bu konu ile ilgili pek çok çalışma yapılmış olsa da bu tür hastaların tedavisi hakkında kanıt dayalı tedavi şemaları halen mevcut değildir. Sadece primer cerrahi konusunda değil adjuvan tedaviler de ve bu tedavilerin hastaliksız ya da toplam sağ kalım üzerine etkileri de sorgulanmaktadır. Bu makalede güncel yayınlar ve sürmekte olan çalışmalar ışığında literatür gözden geçirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Erken evre endometriyum kanseri, adjuvan tedaviler, cerrahi, lenfadenektomi.

ABSTRACT

Treatment of early staged endometrial cancers are still under debate among the gynecologic oncologists. Despite to the high number of reports; there is still no evidence based guidelines to direct the management of these patients. Not only the primary surgical treatments but also the adjuvant treatments and their effects on overall and disease free survival are still questionable. In this article, the authors try to review the past literature with the light of the recent developments and ongoing studies in this subject.

Key words: Early staged endometrial cancers, adjuvant treatments, surgery, lymphadenectomy.

GİRİŞ

Endometriyum kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen genital kanserdir. Her yıl ABD'de 40880 hasta yeni tanı almakta 7310 hasta ise bu hastalıktan ölmektedir. Semptomların erken dönemde ortaya çıkması nedeniyle hastaların %70'i erken evrede tanı almaktadır (1). Ancak ne var ki erken evre endometriyum kanseriyle ilgili geçmiş literatür oldukça sınırlıdır. Pekçok çalışma yapılmış olsa bile; çoğu çalışma retrospektif olup az sayıda hastayla yapılmıştır. Sonuç olarak erken evre endometriyum kanseri tedavisi üzerinde hala tartışılan bir konudur ve farklı hasta gruplarının tedavi modaliteleri açısından hala bir konsensus mevcut değildir. Bu derleme makalede beş tartışmalı konu üzerinde durulacaktır:

1. Lenfadenektominin yeri
2. Risk gruplarının tanımı
3. Adjuvan tedavi kararı
4. Evre II hastalıkta radikal histerektominin yeri
5. Maliyet analizleri

Lenfadenektominin Yeri

Lenfatik metastaz endometriyum kanserinde diğer genital kanserlerle kıyaslandığında daha sık görülür. Endometriyum kanseri over kanserinden sonra en lenfofilik genital tümördür.

Genel olarak bakıldığında evre Ia kanserde %7.7 pelvik, %6.9 paraaortik; evre Ib hastalıkta ise %14.1 pelvik ve %8.6 paraaortik metastaz mevcuttur. Evre Ic için grade I'de %14, grade II'de %24, grade III için

Geliş tarihi: 09/09/2007

Kabul tarihi: 27/09/2007

¹Çankırı Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ÇANKIRI

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

İletişim: Dr. Murat GÜLTEKİN

Çankırı Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü ÇANKIRI

Tel: (0 312) 447 96 06

Faks: (0 312) 447 53 03

E-posta: mrtgultekin@yahoo.com

ise %36 oranında pelvik lenfatik metastaz mevcuttur. Evre Ic'de paraaortik lenfatik metastaz için grade I, grade II ve grade III için bu değerler sırasıyla %5, %20 ve %24'tür (2-4).

Erken evrede *lenfadenektominin töropatik yararı* en çok tartışılan konulardandır. Töropatik yararlılık hakkında prospektif randomize tek bir çalışma mevcuttur: **ASTE**C (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer). Çalışmanın sonuçları yayınlanmamış olsa da 2006 yılındaki SGO (Society of Gynecologic Oncology) kongresinde ilk sonuçlar açıklanmıştır. Bu çalışmada erken evre 1408 hasta pelvik lenfadenektomi açısından randomize edilmiştir. Tüm hastalara total abdominal histerektomi (TAH) ve bilateral salpingooforektomi (BSO) yapılmıştır. Toplam sağkalım (overall survival) iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir ve bu nedenle rutin lenfadenektominin töropatik faydası gösterilememiştir.

Her ne kadar töropatik etkisi gösterilemese de; erken evre endometriyum kanserinin ilk değerlendirilmesinde lenfadenektominin önemli rolü olduğu düşünülmektedir (5-19). Birçok kadın doğum cemiyeti (FIGO, ACOG, SGO) en azından seçilmiş hasta grubunda lenfadenektominin yapılmasını önermektedir (20-22). Bunun nedenleri şu şekilde sıralanabilir:

- Tecrübeli ellerde lenfadenektomi minimal morbiditeye yol açar.
- Maksimal çabaya rağmen lenfatik metastazı %100 tahmin etmek mümkün değildir.
- Lenfatik metastazların %37'si 2 mm'den küçük lenf bezlerindedir.
- Evre Ia grade I hastalarda bile %4.8 lenfatik metastaz mevcuttur.
- Sitokin ile immünohistokimyasal boyama ve ultrasectioning (ultrakesitler) ile saptanabilen lenfatik mikrometastazların uzun dönemli prognozları hakkında yeterince bilgi yoktur.
- Endometriyum kanserinde lenfatik metastaz en önemli prognostik faktördür.
- Adjuvan tedavi kararı ve uygulanma şeklinin tesbiti lenfadenektomi yapılmışsa daha doğrudur. Lenfadenektomi yapılan hastalarda daha az adjuvan kemoterapi verilmekte; eksternal pelvik radyoterapiye göre kuf brakiterapisi daha çok kullanılmaktadır.

- Bazı maliyet analiz çalışmalarında lenfadenektomi erken evre hastalıkta adjuvan tedavi oranını azalttığı, pelvik eksternal brakiterapiye göre kuf brakiterapisini arttırdığından en efektif (maliyet zarar açısından) yöntem olarak ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak töropatik olmasa da lenfadenektomi en azından seçilmiş hasta grubunda uygulanmalıdır. Fakat lenfadenektominin *rutin olarak mı yoksa seçilmiş hasta grubuna mı uygulanabileceği* konusu bilinmemektedir. Bu konuyu aydınlatacak prospektif randomize bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Rutin lenfadenektomi Avrupa merkezlerinin %24'ünde; Amerikan onkoloji merkezlerinin ise %54'ünde yapılmaktadır (23). Günümüzde klinisyenler genel olarak selektif lenfadenektomi tercih etmektedirler. Selektif lenfadenektomi lenfatik metastaz açısından yüksek riskli hastalara uygulanan cerrahidir. Hasta seçimi preoperatif olarak D&C (yüksek grade, non-endometroid histoloji), transvajinal ultrasonografi, CT-MRI (MRI USG'ye göre myometriyal invazyon açısından %75-90 sensitiviteyle biraz daha iyidir), preoperatif Ca 125 seviyeleri (özellikle 42 IU/L'den daha yüksek olanlar) ya da intraoperatif olarak da inspeksiyon ve frozen bulgularına göre yapılabilir (24-29, Tablo 1). Mariani ve arkadaşları %50'den az myometriyal invazyonu olan, 2 cm'den küçük ve grade I ve II tümörü olan 187 hasta arasından sadece 9 hastada pelvik lenfatik metastaz saptamış ve bu seçilmiş hasta grubunda lenfadenektominin yapılmamasını önermişlerdir (30). Kliniğimizde yapılan retrospektif bir çalışmada; 461 erken evre endometriyum kanserli hastada %12 pelvik lenfatik metastaz saptanmıştır. Bu çalışmada derin myometriyal invazyon, lenfovasküler invazyonu, servikal metastaz ve pozitif peritoneal sitolojinin varlığının; lenfatik metastazı %98 doğrulukta predikte edebildiği saptanmıştır (31).

Tamamlayıcı cerrahinin (restaging/complementary lenfadenektomi) yeri de bir başka tartışma konusudur. Selektif lenfadenektomi endikasyonları (Tablo 1) doğrultusunda eksik cerrahi yapılan hastalara da lenfadenektomi uygulanması faydalı olacaktır. Kliniğimizde eksik cerrahisi yapılmış 40 hastanın 21'ine restaging kapsamında cerrahi uygulanmıştır. Tekrar evrelenen hastalarda (restaging) tüm sağkalım ve hastaliksız sağkalım daha fazladır fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 1—Erken Evre Endometriyum Kanserinde Klasik Lenfadenektomi Endikasyonları

- Non-endometrioid histoloji (berrak hücreli ve seröz papiller)
- Yüksek dereceli hastalık (grade III)
- Derin myometriyal invazyon
- Ekstra-uterin tutulum
- Adneksial metastaz
- Alt segment tutulumu
- Tumor çapı 2 cm'den büyükse

Lenfadenektominin rutin ya da selektif uygulanması dışında bir başka tartışmalı konu da *cerrahinin yaygınlığıdır*. Hangi hastada ne kadar lenf nodunun çıkarılmalıdır? Lutman ve arkadaşları çıkarılan lenf nodu sayısının ≥ 12 'den fazla olduğu yüksek riskli vakalarda 5 yıllık toplam ve hastaliksız sağ kalımın anlamlı olarak arttığını belirlemişlerdir (33). Cragun ve arkadaşları ise benzer bir çalışmada 509 evre I-II a hastayı incelemişler ve grade III hastalıkta 12'den fazla pelvik lenf nodunu çıkarılmasının istatistiksel olarak anlamlı şekilde toplam ve hastaliksız sağkalımda artışa yol açtığını saptamışlardır. Fakat çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı grade I-II hastalık için anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca eksize edilen paraaortik lenf nodu sayısı tüm gradeler için anlamlı bir farklılık göstermemiştir (34).

Risk Gruplarının Tanımı

Erken evre endometriyum kanseri rekürrens riski ve sağkalıma göre gruplandırılmaktadır. Bu gruplandırmanın amacı seçilmiş hasta grubuna adjuvan tedavi vermektir. Sonuç olarak lokal rekürrensler azalacak, toplam ve hastaliksız sağkalım düzelecek, hem eksik hem de fazla tedaviler önlemiş olacaktır. Risk gruplaması ilk olarak GOG'nin (Gynecologic Oncology Group) eski bir klinikopatolojik çalışmasından sonra tanımlanmıştır (*GOG-33*). Yüksek grade (II-III), derin myometriyal invazyon (orta veya dış 1/3), lenfovasküler invazyon (LVSI), ileri yaş, servikal ya da adneksiyel tutulum yüksek riskler olarak belirlenmiştir (3,4).

Bu sonuçlardan sonra başka bir GOG çalışmasında (*GOG-99*) hastalar düşük riskli ve yüksek riskli olarak gruplandırılmıştır. Yüksek riskli grup şu şekilde ta-

Tablo 2—Erken Evre Endometriyum Kanserinde Risk Gruplaması

Düşük risk (Ia Grade I-II, Ib Grade I)

Düşük grade, yüzeysel myometrial invazyon

Orta risk (Ia Grade III, Ib Grade II-III, Ic, IIa)

Yüksek grade, derin myometrial invazyon, LVSI, ileri yaş, Evre IIa

Yüksek risk (IIb-IV, seröz papiller, şeffaf hücreli)

Evre IIb, pozitif lenf nod varlığı, pozitif sitoloji, seröz papiller ve berrak hücreli histoloji

nımlanmıştır: yetmiş yaşından büyük ve bir risk faktörü, elli yaşından büyük ve 2 risk faktörü ya da herhangi bir yaşta 3 risk faktörü. Bahsedilen risk faktörleri (1) yaş (2) grade II-III (3) LVSI (4) Derin myometriyal invazyon (1/3'den daha fazla). Geriye kalan tüm hastalar düşük riskli olarak gruplandırılmıştır (35). Erken evre endometrial kanserlerde literatürde iyi bilinen ve birçok kez atıfta bulunulan diğer bir çalışmada da (*PORTEC*) hastalar düşük risk (evre Ia-Ib, grade I-I), orta risk (evre Ia-Ib, grade II) ve yüksek riskli (evre Ic, grade III) olarak gruplandırılmıştır (36-39).

Değişik merkezler değişik risk gruplandırma sistemleri kullanmaktadırlar. Bundan dolayı bu merkezlerde kullanılan adjuvan tedaviler de benzer bir heterojenite gösterebilmektedir. Bu durumda değişik çalışmalar arası karşılaştırma yapmak neredeyse imkansız olmaktadır. Kliniğimizde (Hacettepe Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji Ünitesi) kullanılan risk gruplaması Tablo 2'de verilmiştir.

Adjuvan Tedavi Kararı

Genel olarak erken evre ve düşük riskli olan hastaların tedavi almaması, yüksek risklilerin ise adjuvan tedavi alması gerektiği kabul edilmektedir. Fakat orta riskli hastalarda adjuvan tedavi konusu halen tartışmalıdır. Bu tür hasta gruplarını inceleyen önceki çalışmalar, uygulanan cerrahi tedaviler ile postoperatif adjuvan tedavilerin tipleri ve dozları açısından çok farklılıklar gösterdiğinden yoğun olarak eleştirilmişlerdir. Bu çalışmaların çoğu retrospektif olarak düzenlenmiş ve yetersiz hasta sayısı ile yapılmış çalışmalardır. Adjuvan tedaviyle ilgili randomize olan sadece 3 çalışma mevcuttur: (*Oslo çalışması*,

PORTEC ve GOG-99). Fakat bu çalışmalar da bu konudaki tartışmalara halen cevap olamamıştır (40-46)

Erken evre endometriyum kanserinde primer adjuvan tedavi modalitesi radyoterapidir. Önceleri tüm abdomen ışınlanması kullanılırken günümüzde pelvik radyoterapi (ERT), vajinal radyoterapi (brakiterapi) ya da bu ikisinin kombinasyonu tercih edilmektedir. Genel olarak bakıldığında radyoterapi lokal ve bölgesel rekürrensleri azaltmaktadır. Fakat toplam sağkalım oranları adjuvan radyoterapi ile anlamlı olarak değişmemektedir ve adjuvan terapilerle uzak metastaz sıklığı daha da artmaktadır. Bundan dolayı uzak metastaz probleminin üstesinden gelebilmek için radyoterapiye herhangi bir sistemik tedavi çeşidinin de eklenmesi önerilmektedir (kemoterapi ya da kemoterapiyle beraber hormonal tedavi) (40-46). Radyoterapi kemoterapi kombinasyonu ile ilgili yeterli faz III çalışma olmadığından bu yaklaşımın rutin kullanımını günümüzde mümkün değildir. RTOG (Radiation Treatment Oncology Group) 9905 ya da GOG-194 evre Ic-IIa hastaları değerlendiren ve halen süren prospektif randomize bir çalışmadır. Hastalar postoperatif radyoterapi ya da radyoterapi ve kemoterapi (CDDP- Taxol) olarak randomize edilmişlerdir. Bu çalışmanın toksisite ve genel sonuçları erken evre endometriyum kanserinde kemoterapinin yerini ortaya koyacaktır. Günümüzde erken evrede belli subtip endometriyal kanserlerde kemoterapi önerilmektedir. Seröz papiller ve berrak hücreli endometriyal kanserlerin over kanserinde olduğu gibi erken evrelerde bile yüksek oranda okült intraabdominal ve retroperitoneal lenfatik metastaz yaptığı bilinmektedir. Bu alt grupların prognozunun kötü olduğu bilindiğinden bu hastalara kombine radyoterapi ve kemoterapi verilmektedir. Fakat hangi ajanın ne kadar ve nasıl verilmesi gerektiği tam aydınlığa kavuşmamıştır.

Post operatif adjuvan radyoterapiyle ilgili önceki çalışmalar aşağıda sıralanmıştır.

Retrospektif Seriler

Evre Ic-II ya da grade III hastalık için cerrahi sonrası lokorejyonel relaps oranları %11-20, uzak metastaz oranı %16-20, total rekürrens riski ise %21-43'tür. Postoperatif radyoterapi verildiğinde bu oranlar sırasıyla %0.4-5, %1-24 ve %2-28 şeklindedir (40-46). En geniş retrospektif seri 21.249 evre I nod (-) hastanın

yer aldığı SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) datasıdır. Evre Ic ya da grade I ya da grade III hastalıkta radyoterapinin toplam ve hastaliksız sağkalımda anlamlı farklılık meydana getirdiği ortaya konmuştur. Fakat diğer birçok retrospektif seride radyoterapinin toplam sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir (40-47).

Kliniğimizde tedavi edilen 49 yüksek riskli evre I hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Yirmi dört hasta adjuvan radyoterapi alırken 25'i ek tedavi almamıştır. On yıllık sağ kalım oranları iki grup arasında farklılık göstermemektedir (%96'ya karşı %92). Çalışmamızda radyoterapinin tüm sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı ancak rekürrens vakaların tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Cerrahi olarak evrelenen 220 evre Ic hastayı kapsayan bir çalışmada da lokal rekürrenslerin kolayca tedavi edilmesinden dolayı; radyoterapinin hastaliksız sağ kalımı uzattığı fakat tüm sağkalımı etkilemediği sonucuna varılmıştır (49).

Prospektif seriler

OSLO Çalışması (TAH+BSO+BRT) ± ERT. Bu çalışmada hastalar ERT açısından randomize edilmiştir. İkiyüzyetmiş yedi hasta (n=277) TAH+BSO+brakiterapi alırken kalan 263 ise bu tedavilere ek olarak pelvik radyoterapi almıştır. Beş yıllık lokal rekürrens oranı anlamlı olarak ERT grubunda daha düşüktür (%1.9'a karşılık %6.9) fakat uzak metastaz oranı kontrol grubuna göre ERT grubunda daha yüksektir (%10'a karşılık %5.4). Beş yıllık yaşam oranları iki grup arasında farklı değildir (%91'e karşılık %89). Yapılan subgroup analizlerinde pelvik radyoterapinin etkisi evre Ic için daha az lokal rekürrens (%5'e karşılık %20) ve evre Ib hastalık içinse daha yüksek uzak metastaz oranı (17%vs. 6%) olarak ortaya çıkmıştır. Yazarlar sonuç olarak lenfovasküler invazyonu olan, grade III veya %50'den daha fazla myometriyal invazyon varlığı olan hastaların radyoterapiden fayda görebileceğini saptamışlardır.

PORTEC Çalışması (Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Cancer Trial). PORTEC çalışması literatürde erken evre endometriyum kanseri ile ilgili en çok atıfta bulunulan çalışmalardan biridir. Çalışmaya alınma kriterleri şu şekildedir: %50'den fazla myometriyal invazyonu olan grade I hastalar, myometriyal invazyondan bağımsız tüm grade II hastalar ve myometriyal invazyonu %50'den fazla olan grade III

hastalar. Bu hastalardan 361'ine TAH+BSO, geri kalan 354 hastaya TAH+BSO sonrası pelvik radyoterapi verilmiştir. Pelvik radyoterapi grubunda 5 yıllık rekürrens oranları (%4'e karşı %14) anlamlı olarak daha az olsa da toplam sağ kalım oranları iki grup arasında farklılık göstermemiştir (%81'e karşı %85). Uzak metastazlar da her iki grupta benzer oranda saptanmıştır (%8'e karşı %7). Rekürrenslerin büyük kısmı vajene lokalize (%79) olup bunların da çoğu (%79) kolaylıkla tedavi edilebilmiştir. Yazarlar 60 yaşının üzerinde, grade III hastalık ya da %50'den fazla myometriyal invazyonu olan grade I-II hastalar için radyoterapinin faydalı olabileceği ve altmış yaşının altında, evre Ia-Ib, grade I-II hastalar için radyoterapinin verilmeyebileceği sonucuna varmışlardır.

PORTEC çalışmasından 5 yıl sonra yazarlar 10 yıllık sonuçları açıklamışlardır. Aynı çalışmada 569 hastanın tüm preparatları ikinci bir kez patolojik incelemeden geçirilmiştir. Orijinal grade II hastalıktan grade I hastalığa anlamlı bir kayma saptanmıştır. Ancak grade'yi azalan hastalar çıkarıldığında da yaşam sonuçları değişmemiştir (10 yıllık hastaliksız sağ kalım radyoterapi grubunda daha uzundur (%5'e karşı %17, P<0.0001), fakat toplam sağkalım oranları arasında fark yoktur (%65'e karşı %70) (36-39).

GOG-99. Evre Ib-Ic ya da okkült evre II hastalar (449 hasta) pelvik radyoterapiye karşı adjuvan tedavisiz izlem açısından randomize edilmiştir. Tüm hastalara cerrahi evreleme uygulanmıştır. Daha önce de bahsedildiği gibi hastalar yüksek ve orta riskli olarak 2 gruba ayrılmıştır. Dört yıllık toplam yaşam oranları gruplar arasında farklılık göstermemektedir (%86'ya karşı %92, P=0.55) fakat iki yıllık rekürrens oranları radyoterapi kolunda anlamlı olarak daha azdır (%3'e karşı %12). Bu fark özellikle yüksek riskli grupta belirgindir (%6'ya karşı %26). Rekürrenslerin çoğu PORTEC çalışmasına benzer şekilde vajende (%72) olmaktadır (35).

PORTEC ve GOG-99. İki çalışmada da radyoterapi grubunda daha iyi hastaliksız sağ kalım oranı bulunmuştur. Toplam sağkalım oranı her iki grupta da benzerdir. Ayrıca pelvik radyoterapinin uzak metastazlara etkisi gösterilememiştir. Toplam sağkalım üzerindeki nötral etki düşük riskli hastaların yüzdesinin yüksek olmasına (PORTEC çalışmasında %31 ve GOG-99'da %66) ve kolaylıkla tedavi edilebilen vajinal rekürrens yüzdesinin fazla olmasına bağlıdır (>70%) (35-39).

Brakiterapi

Brakiterapi pelvik radyoterapinin komplikasyonlarından kaçınmak için günümüzde çok daha fazla oranda kullanılmaktadır. Brakiterapi düşük ve yüksek dozda verilebilir. Uygulamanın kısa süreli olması, maliyetinin daha az olması, daha az toksik olması brakiterapinin en önemli avantajları arasındadır. Fakat pelvik lenf nodları üzerinde brakiterapi etkisizdir. Bu nedenle brakiterapi verilebilmesi için öncesinde lenfadenektominin yapılması şarttır. Diğer bir komplikasyon ise vajen anatomisinin deformasyona uğramasıdır. Pelvik radyoterapi ve brakiterapiyi karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. PORTEC II çalışması erken evre endometriyum kanserinde TAH + BSO sonrası brakiterapi (BRT) ve eksternal radyoterapiyi (ERT) karşılaştıran yeni bir prospektif randomize çalışmadır. Halen devam etmekte olan bu çalışmanın sonuçları henüz yayımlanmamıştır. Eski çalışmalarda ERT ile kıyaslandığında BRT en az ERT kadar etkili olarak görünmektedir. Lenfadenektomi yapılan ve lenf nodları negatif gelen hastalar için hastaliksız ve tüm sağkalım açısından ERT ve BRT arasında fark görünmemektedir (17, 40-47, 50-53).

Evre II Hastalıkta Radikal Histerektominin Yeri. Evre II kanserin cerrahi tedavisi de oldukça tartışmalıdır. Yüksek riskli kategoride kabul edildiğinden birçok onkoloji merkezinde adjuvan tedavi uygulanmaktadır. Fakat servikal metastaza bağlı olası parametrijal tutulundan dolayı bu tür hastalara radikal histerektomi önerilmektedir. Ayrıca primer cerrahi sonrası uygulanacak adjuvan terapinin çeşidi de bilinmemektedir. SEER datasında toplam sağkalım oranı radikal histerektomi grubunda %92.9 iken basit histerektomi grubunda %84.4 olarak bulunmuştur (54). Önceki yetersiz hasta sayıları ile yapılan retrospektif çalışmalarda radikal histerektomi ve basit histerektomi yapılan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %75 ve %42'dir. Bazı yazarlar gros tümörler için radikal histerektomi önerirken okkült servikal metastazlar içinse basit histerektomi önermektedirler (55-59). Kliniğimize başvuran 48 evre II hasta incelendiğinde 21'ine radikal 27'sine ise basit histerektomi yapılmıştır. Radikal histerektomi yapılan hastalar ek tedavi almazken basit histerektomi grubu hastalar uygun adjuvan tedavilerden birini almışlardır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da radikal histerektomi grubunda hastaliksız ve tüm sağ kalım daha fazladır

(hastaliksız sağkalım oranı %85'e karşılık %81, P=0.6; toplam sağkalım oranı ise %90'a karşılık %83, P=0.46). Bu çalışmayla radikal histerektominin gereksiz radyoterapiyi engellediği fakat toplam ve hastaliksız sağ kalımı arttırmadığı sonucuna varabiliriz.

Maliyet Analizleri. Diğer bir tartışma konusu da erken evre endometriyum kanserinde değişik tedavi yaklaşımlarının maliyet analizleridir. Barnes ve arkadaşları 3 değişik tedavi modalitesinin hipotetik karşılaştırmasını yapmışlardır: rutin evreleme, TAH+BSO sonrası klinikopatolojik risk faktörlerine göre seçilenlerde adjuvan radyoterapi uygulaması ve frozen sonrası evreleme uygulaması. Erken evre endometriyum kanseri yönetiminde en az maliyetin rutin evreleme seçimi ile olduğu sonucuna varmışlardır (61). Bu yaklaşımla frozen maliyeti azalmış olacak, az ve seçilmiş hasta grubuna radyoterapi verilmiş olacak, pelvik bölgeye göre daha fazla brakiterapi verilmiş olacaktır (böylece toksisitesi de azalmış olacaktır). Diğer bir çalışmada orta riskli hastalara evreleme işleminden sonra 2 ayrı yaklaşım uygulanmıştır (16) 1) rutin kaf brakiterapisine karşılık 2) gözlem ve rekürrens olduğunda pelvik ya da brakiterapi uygulanması. Maliyet benzer toksisite oranları ve tüm %3 azalmayla ikinci kolda (gözlem) %31 azalmıştır.

SONUÇLAR

Erken evre endometriyal kanserlerde lenfadenektomi töröpatik değildir fakat gereksiz radyoterapi kullanımını önlediğinden ve maliyeti az olduğundan en azından seçilmiş vakalara uygulanmalıdır. Rutin ve seçilmiş lenfadenektomiye karşılaştırabilmek için randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Radyoterapi cerrahiden sonra gerekli bir adjuvan tedavidir. Düşük riskli hastalar için gerekli olmasa da yüksek riskli hastalara mutlaka verilmelidir (ERT/BRT). Orta riskli hastalar için lenfadenektomi yapıldıysa BRT; lenfadenektomi yapılmadıysa ERT ya da BRT uygulanmalıdır (PORTEC II sonuçlandırıldığına bu soruya cevap bulunacaktır).

Uzak metastaz bu tür hastalarda sıklaştığından ve mortalitenin en önemli sebebi olduğundan hastaların radyoterapi rejimlerine kemoterapi modaliteleri de eklenmelidir (RTOG 9905/GOG-194 sonuçları bu sorulara cevap verecektir).

Evre I hastalık için grade III ya da LVSI pozitifse BRT, eğer 2/3'ten daha fazla myometriyal invazyon mevcutsa kemoterapi verilmelidir.

Evre II hastalık için eğer $\geq 1/2$ 'den fazla myometriyal invazyon varsa vajinal BRT ve kemoterapi verilmelidir. Radikal histerektomi geçiren evre II hastalar takip edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005 Jan-Feb;55(1):10-30. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2005 Jul-Aug;55(4):259.
2. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol.* 1984 Jun;63(6):825-32.
3. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol.* 1984 Jun;63(6):825-32.
4. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41.
5. ASTEC: A Study in the Treatment of Endometrial Cancer. Presented in 2006 SGO Congress, SGO Abstract Book.
6. Girardi F, Petru E, Heydarfadai M, Haas J, Winter R. Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1993 May;49(2):177-80.
7. Ayhan A, Celik H, Coskun F, Baykal C, Salman MC, Aksan G. Restaging in gynaecological cancers. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(1):25-30.
8. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, Copeland LJ, Ramirez N, Manolitsas T, Fowler JM. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2005 Mar;105(3):487-93.
9. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd, Conner W. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol.* 1995 Jan;56(1):29-33.
10. Takeshima N, Hirai Y, Tanaka N, Yamawaki T, Yamuchi K, Hasumi K. Pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer with no myometrial invasion. *Obstet Gynecol.* 1996 Aug;88(2):280-2.
11. Fanning J, Nanavati PJ, Hilgers RD. Surgical staging and high dose rate brachytherapy for endometrial cancer: limiting external radiotherapy to node-positive tumors. *Obstet Gynecol.* 1996 Jun;87(6):1041-4.
12. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1991 Jan;40(1):55-65.

13. Fanning J. Treatment for early endometrial cancer. Cost-effectiveness analysis. *J Reprod Med.* 1999 Aug;44(8):719-23.
14. Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 Mar;96(3):651-7.
15. Ayhan A, Celik H, Dursun P, Gultekin M, Yuce K. Prognostic and therapeutic importance of lymphadenectomy in gynecological cancers. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(3):279-86.
16. Fanning J, Hoffman ML, Andrews SJ, Harrah AW, Feldmeier JJ. Cost-effectiveness analysis of the treatment for intermediate risk endometrial cancer: postoperative brachytherapy vs. observation. *Gynecol Oncol.* 2004 Jun;93(3):632-6.
17. Fanning J. Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy. *Gynecol Oncol.* 2001 Aug;82(2):371-4.
18. Goudge C, Bernhard S, Cloven NG, Morris P. The impact of complete surgical staging on adjuvant treatment decisions in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 May;93(2):536-9.
19. Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, Sawaguchi K, Noguchi M, Nakanishi M, Kawai M. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2001 Feb;80(2):139-44.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists. 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.
21. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Oct;83 Suppl 1:ix-xxii, 1-229.
22. Chen LM, McGonigle KF, Berek JS. Endometrial cancer: recent developments in evaluation and treatment. *Oncology (Williston Park).* 1999 Dec;13(12):1665-70.
23. Maggino T, Romagnolo C, Zola P, Sartori E, Landoni F, Gadducci A. An analysis of approaches to the treatment of endometrial cancer in western Europe: a CTF study. *Eur J Cancer.* 1995 Nov;31A(12):1993-7.
24. Homesley HD. Management of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Feb;174(2):529-34.
25. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005 Aug 6-12;366(9484):491-505.
26. Olaya FJ, Dualde D, Garcia E, Vidal P, Labrador T, Martinez F, Gordo G. Transvaginal sonography in endometrial carcinoma: preoperative assessment of the depth of myometrial invasion in 50 cases. *Eur J Radiol.* 1998 Feb;26(3):274-9.
27. Nakao Y, Yokoyama M, Hara K, Koyamatsu Y, Yasunaga M, Araki Y, Watanabe Y, Iwasaka T. MR imaging in endometrial carcinoma as a diagnostic tool for the absence of myometrial invasion. *Gynecol Oncol.* 2006 Aug;102(2):343-7.
28. Zorlu CG, Kuscü E, Ergun Y, Aydogdu T, Cobanoğlu O, Erdas O. Intraoperative evaluation of prognostic factors in stage I endometrial cancer by frozen section: how reliable? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993 Jul;72(5):382-5.
29. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, Chang SY. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol.* 2002 Jul;86(1):28-33.
30. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jun;182(6):1506-19.
31. Taskiran C, Yuce K, Geyik PO, Kucukali T, Ayhan A. Predictability of retroperitoneal lymph node metastasis by using clinicopathologic variables in surgically staged endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 May-Jun;16(3):1342-7.
32. Ayhan A, Kart C, Guven S, Boynukalin K, Kucukali T. The role of reoperation in the management of endometrial carcinoma found in simple hysterectomy. *J Surg Oncol.* 2006 Apr 1;93(5):373-8.
33. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Soper JT. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol.* 2006 Jul;102(1):92-7.
34. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3668-75.
35. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG; Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004 Mar;92(3):744-51.
36. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma.* *Lancet.* 2000 Apr 22;355(9213):1404-11.
37. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van der Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M; PORTEC Study Group. The Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carci-

- noma. The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Dec 1;51(5):1246-55.
38. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van Lent M, Creutzberg CL; PORTEC Study Group. Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Nov 1;63(3):834-8.
 39. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, Lybeert ML, Slot A, Lutgens LC, Stenfert Kroese MC, Beerman H, van Lent M; postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1234-41.
 40. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol*. 1980 Oct;56(4):419-27.
 41. Look K. Stage I-II endometrial adenocarcinoma evolution of therapeutic paradigms: the role of surgery and adjuvant radiation. *Int J Gynecol Cancer*. 2002 May-Jun;12(3):237-49.
 42. Lukka H, Chambers A, Fyles A, Thephamongkhol K, Fung-Kee-Fung M, Elit L, Kwon J. Adjuvant radiotherapy in women with stage I endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006 Aug;102(2):361-8.
 43. Shaeffer DT, Randall ME. Adjuvant radiotherapy in endometrial carcinoma. *Oncologist*. 2005 Sep;10(8):623-31.
 44. McCormick TC, Cardenes H, Randall ME. Early-stage endometrial cancer: is intravaginal radiation therapy alone sufficient therapy? *Brachytherapy*. 2002;1(2):61-5.
 45. Naumann RW. The role of radiation therapy in early endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002 Feb;14(1):75-9.
 46. Koh WJ, Tran AB, Douglas JG, Stelzer KJ. Radiation therapy in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001 Jun;15(3):417-32.
 47. Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, Macdonald OK, Gaffney DK. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *JAMA*. 2006 Jan 25;295(4):389-97. Erratum in: *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2482.
 48. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Guney I, Yuce K, Ozyar E, Atahan L, Kucukali T. Is there a survival benefit to adjuvant radiotherapy in high-risk surgical stage I endometrial cancer? *Gynecol Oncol*. 2002 Sep;86(3):259-63.
 49. Straughn JM, Huh WK, Orr JW Jr, Kelly FJ, Roland PY, Gold MA, Powell M, Mutch DG, Partridge EE, Kilgore LC, Barnes MN, Austin JM Jr, Alvarez RD. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol*. 2003 May;89(2):295-300.
 50. Horowitz NS, Peters WA 3rd, Smith MR, Drescher CW, Atwood M, Mate TP. Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2002 Feb;99(2):235-40.
 51. Solhjem MC, Petersen IA, Haddock MG. Vaginal brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical stage I endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Aug 1;62(5):1379-84.
 52. Jolly S, Vargas C, Kumar T, Weiner S, Brabbins D, Chen P, Floyd W, Martinez AA. Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Jun;97(3):887-92.
 53. Anderson JM, Stea B, Hallum AV, Rogoff E, Childers J. High-dose-rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jan 15;46(2):417-25.
 54. Cornelison TL, Trimble EL, Kosary CL. SEER data, corpus uteri cancer: treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988-1994. *Gynecol Oncol*. 1999 Sep;74(3):350-5.
 55. Blake P, Lodge N, A'Hern RP. An audit of outcome of adjuvant post-operative radiotherapy for 52 women with stage II carcinoma of the endometrium. *Br J Radiol*. 2000 Sep;73(873):987-93.
 56. Calvin DP, Connell PP, Rotmensch J, Waggoner S, Mundt AJ. Surgery and postoperative radiation therapy in stage II endometrial carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1999 Aug;22(4):338-43.
 57. Feltmate CM, Duska LR, Chang Y, Flynn CE, Nikrui N, Kiggundu E, Goodman A, Fuller AF, McIntyre JF. Predictors of recurrence in surgical stage II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 1999 Jun;73(3):407-11.
 58. Elia G, Garfinkel DA, Goldberg GL, Davidson S, Runowicz CD. Surgical management of patients with endometrial cancer and cervical involvement. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1995;16(3):169-73.
 59. Boente MP, Yordan EL Jr, McIntosh DG, Grendys EC Jr, Orandi YA, Davies S, Beck D, Graham JE Jr, Miller A, Marshall R. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol*. 1993 Dec;51(3):316-22.
 60. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K. The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Apr;93(1):9-13.
 61. Barnes MN, Roland PY, Straughn M, Kilgore LC, Alvarez RD, Partridge EE. A comparison of treatment strategies for endometrial adenocarcinoma: analysis of financial impact. *Gynecol Oncol*. 1999 Sep;74(3):443-7.