

İLERİ EVRE YÜKSEK GRADE ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA SAĞKALIM SONUÇLARI

SURVIVAL RESULTS OF PATIENTS WITH HIGH-GRADE AND ADVANCED-STAGE ENDOMETRIAL CANCER

Alpaslan Kaban¹, Samet Topuz², Hamdullah Sözen², Yavuz Salıhoğlu²

ÖZET

Amaç: İleri evre (FIGO III-IV) yüksek gradeli endometrium kanserli hastaların genel sağkalım ve hastalısız sağkalımlarını değerlendirmek

Metod: 2003-2014 yılları arasında endometrial kanser nedeniyle opere edilen ve patoloji raporuna göre evre III-IV seröz, berrak hücreli, karsinosarkom, mikst(endometrioid+no-endometrioid), grade 3 endometrioid ve undiferansiye histolojik tiplere sahip hastalar çalışma için seçildi. Herbir histolojik tip için Kaplan-Meier sağkalım analizi ile genel sağkalım ve hastalısız sağkalım süreleri hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya medyan yaşı 65 (37-86) olan toplam 85 hasta alındı. 56 hasta (%65.9) evre III, 29 hasta (%34.1) evre IV idi. En sık görülen histolojik tip karsinosarkom (%25.9;n=22), ardından sırayla mixed (%22.4; n=19), serous (%17.6;n=18), grade 3 endometrioid (%17.6;n=15), berrak hücreli (%8.2;n=7) ve undiferansiye (%4.7; n=4) idi. Ortalama 37.1 aylık (1-148) bir takip süresi boyunca 63 hastada (%74.1) nüks görülmüş, 60 hasta (%70.6) ölmüştü. Genel sağkalım oranı %29.4 idi. En yüksek sağkalım oranları mikst tip ve grade 3 endometrioid tipte (42.1% ve %40) görüldü, ardından sırayla seröz (%33.3) ve berrak hücreli (%28.6) ve karsinosarkomda (%13.6) idi, undiferansiye tipte sağkalım yoktu (% 0.0). Kaplan-Meier sağkalım analizine göre, median hastalısız sağkalım ve genel sağkalım süreleri seröz tip için 24 ve 49 ay, grade 3 endometrioid tip için 28 ve 34 ay, mikst tip için 15 ve 27 ay, karsinosarkom için 10 ve 21 ay, berrak hücreli için 9 ve 18 ay, undiferansiye tip için 3 ve 4 ay hesaplandı.

Sonuç: İleri evrede tespit edilmiş yüksek gradeli endometrial kanserli hastaların medyan hastalısız ve genel sağkalım süreleri, bu çalışmanın verilerine göre 12 ve 28 aydır. Hastaların % 74.1'i nüksetmektedir. En kötü prognoz undiferansiye tiplerdedir. Grade3 endometrioid ve mikst tiplerde prognoz nispeten daha iyi görünmektedir.

Anahtar sözcükler: seröz, berrak hücreli, karsinosarkom, mikst, grade 3 endometrioid ve undiferansiye

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the overall survival and disease-free survival in patients with advanced-stage(FIGO III-IV) and high-grade endometrium cancer

Patients and Methods: Patients with operated due to endometrial cancer between 2003-2014 and detected FIGO-stage III-IV serous, clear-cell, carcinosarcoma, mixed, grade 3 endometrioid, and undifferentiated histological types according to postoperative pathology report were selected for the study. Overall survival and disease-free survival times were calculated by Kaplan-Meier survival analysis for each histologic type.

Results: A total of 85 patients with a median-age of 65(37-86) were included in the study. Of them, 56(65.9%) were stage-III and 29(34.1%) were stage-IV. The most common histological-type was carcinosarcoma(25.9%, n=22) followed by mixed(22.4%,n=19), serous(17.6%,n=18), grade 3 endometrioid(17.6% cell (8.2%,n=7) and undifferentiated(4.7%,n=4). During a mean follow-up of 37.1 months(1-148), 63 patients(74.1%) had recurrence and 60 patients(70.6%) died. The overall survival rate was 29.4%. The highest survival rates were mixed type and grade 3 endometrioid types(42.1% and 40%) followed by serous(33.3%) and clear-cell(28.6%) and carcinosarcoma(13.6%) and no survival in undifferentiated type. Median disease-free survival and overall survival were 24 and 49 months for serous type, 28 and 34 months for grade 3 endometrioid type, 15 and 27 months for mixed type, 9 and 18 months for clear cell, 10 and 21 months for carcinosarcoma, 3 and 4 months for the undifferentiated type

Conclusion: The median disease-free and overall survival of patients were 12 and 28 months, respectively, according to the data of this study. 74.1% of the patients relapse. The worst prognosis is with undifferentiated types. The prognosis for Grade-3 endometrioid and mixed-types seems to be relatively better.

Key words: serous, clear cell, carcinosarcoma, mixed, grade 3 endometrioid and undifferentiated

Geliş Tarihi: 05/10/2017

Kabul Tarihi: 13/12/2017

¹Sağlık Bakanlığı, Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum, İSTANBUL, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Doğum, İSTANBUL, Türkiye

İletişim: Dr. Alpaslan Kaban

Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İSTANBUL, Türkiye

Tel: 0 532 260 96 84

E-posta: mail: alpaslankaban@gmail.com

Giriş

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Hastaların %70-80'inde hastalık erken evrede (FIGO I-II) tespit edilebilmektedir. Grade 1-2 endometrioid histoloji varlığında erken evrelerde %70-90 beş-yıllık sağkalım oranları vardır (1,2).

Yüksek gradeli endometrium kanserleri ise heterojen, klinik olarak agresif tümörler grubudur. Bunlar grade 3 endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, undiferansiye karsinom ve karsinosarkom histolojik altgruplarını içerir (3,4).

Bu çalışmada ileri evre yüksek gradeli endometrium kanserli hastaların (grade 3 endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, undiferansiye karsinom ve karsinosarkom) sağkalım sonuçlarını inceledik. Herbir histolojik tip için hastaliksız ve genel sağkalım oranlarını hesapladık.

Yöntem

Bu çalışma için, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesinde 2003-2014 yıllarında opere edilmiş ve postoperatif patoloji raporlarına göre seröz, berrak hücreli, karsinosarkom, mikst (endometrioid ve non-endometrioid birlikte, herbir komponent en az %10), grade 3 endometrioid ve undiferansiye histoloji saptanmış hastalar tarandı. Yüksek riskli histolojik tipe sahip endometrium kanseri olan 274 hasta bulundu. Bu hastalardan, evre III-IV olan 88 hasta seçildi. 2 hastanın takip bilgisi elde edilemediğinde, 1 hasta postoperatif dönemde öldüğünden çalışmadan çıkarıldı. Evre III-IV olan 85 hasta (%31) çalışmaya alındı. 85 hastada yaş, FIGO evresi, histolojik tip, takip süresi, nüks ve ölüm oranları, hastaliksız ve genel sağkalım süreleri hesaplandı. Veriler jinekolojik onkoloji hastalarının postop karar kayıt defterinden ve hasta dosyalarından elde edildi.

Çalışma, FIGO evre III-IV ve yüksek riskli histolojiye sahip hastaların hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerini hesaplama amacıyla yapıldığı için, evre ve histolojik tip bilgisinin olması çalışmaya kabul için yeterli kabul edildi.

Tüm hastalara standart endometrium kanseri cerrahi olarak batın yıkama sıvısı örneği, histerektomi ve salpingooforektomi, pelvik±paraaortik lenfadenektomi ve omentektomi (genellikle infrakolik) yapılmıştı. Tüm hastalar postoperatif dönemde adjuvan tedavi (kemoterapi ve/veya radyoterapi) aldılar.

Ameliyat gününden hastanın son görüldüğü güne kadar geçen süre takip süresi olarak tanımlandı. Bu süre içinde görülen nüks ve ölümler kaydedildi. Nüks tespit edilen tarihe kadar geçen süre hastaliksız sağkalım süresi olarak tanımlandı.

Tablo 1 • Yüksek riskli histolojiye sahip 274 hastanın dağılımı

Histolojik tip	N	%
Grade 3 endometrioid	53	19.3
Berrak hücreli	22	8.0
Karsinosarkom	58	21.2
Mikst	76	27.7
Seröz	51	18.6
Undiferansiye	14	5.1
Total	274	100.0

İstatistiksel hesaplamalarda, ortalama, median değerleri ve sağkalım süreleri için Kaplan-Meier analizi kullanıldı.

Bulgular

Toplam 274 yüksek riskli histolojiye sahip endometrium kanserli hasta değerlendirildi (Tablo 1). Bunlardan ileri evre (FIGO III-IV) olan 85 hasta çalışmaya alındı (Tablo 2). Hastaların medyan yaşı 65 (37-86)

Tablo 2 • İleri evre yüksek grade endometrium kanserli 85 hastanın bulguları

Özellik	n	%
Age; medyan±sd; (min-max)	65.0 ± 10.5	(37-86)
FIGO evre		
3A	22	25.9
3B	5	5.9
3C	29	34.1
4A	12	14.1
4B	17	20.0
Histolojik tip		
Karsinosarkom	22	25.9
Mikst	19	22.4
Seröz	18	21.2
Grade 3 endometrioid	15	17.6
Berrak hücreli	7	8.2
Undiferansiye	4	4.7
Takep süresi (ay); ortalama (min-max)	37.1 (1-148)	
Median genel sağkalım süresi (ay)	24.3	
Median hastaliksız sağkalım süresi, (ay)	12	
%95 CI	(7-17)	
5 yıllık genel sağkalım oranı	%27.5	
5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı	%24.1	
Nüks		
Var	63	74.1
yok	22	25.9
Ölmüş	60	70.6
Yaşıyor	25	29.4

sd, standart sapma CI, confidence interval



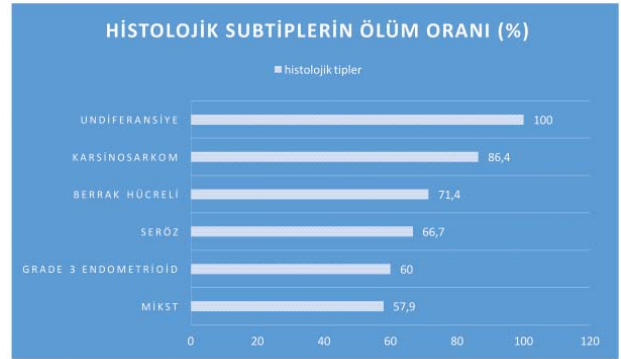
Grafik 1 • Evre III-IV 85 hastada histolojik subtiplerin dağılımı (rakamlar yuvarlatılmıştır).

idi. 56 hasta (%65.9) evre III, 29 hasta (%34.1) evre IV idi. Hastaların %25.9'u (n=22) karsinosarkom histolojisindeydi. %22.4'ü (n=19) mikst histolojide, %17.6'sı (n=18) seröz, %17.6'sı (n=15) grade 3, %8.2'si (n=7) berrak hücreli, %4.7'si (n=4) undiferansiye histolojik tipteydi. Histolojik tiplerin dağılımı grafik 1 de görülmektedir. Ortalama takip süresi 37.1 ay hesaplandı (1-148). Bu takip süresi boyunca 63 hastada (%74.1) nüks görülmüştü, 60 hasta (%70.6) ölmüştü. Genel sağkalım oranı %29,4 idi. En yüksek sağkalım oranları mikst tip ve grade 3 endometrioid tipte (%42.1 ve %40) idi, ardından sırayla seröz (%33.3) ve berrak hücreli (%28.6) ve karsinosarkomda (%13.6) görüldü, undiferansiye tipte sağkalım yoktu (% 0.0) (Tablo 3, Grafik 2). Hastaların histolojik subtiplerine göre ölüm oranları grafik 2 de görülmektedir.

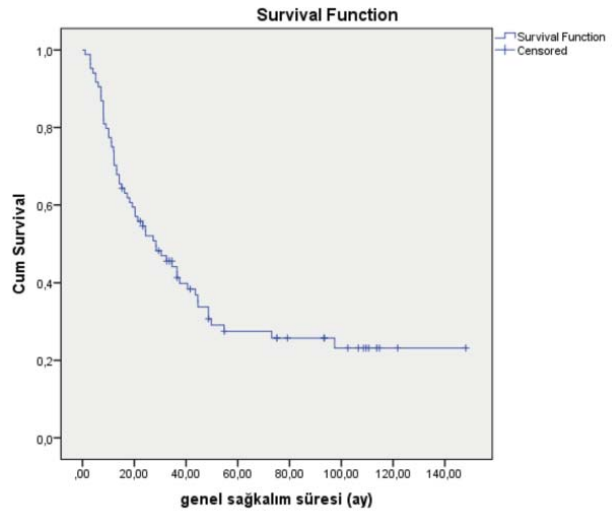
Kaplan-Meier sağkalım analizine göre, 85 hastada median genel sağkalım süresi 24 .3 ay bulundu (grafik 3). Median OS süresi seröz tip için 49 ay, grade 3 endometrioid tip için 34 ay, mikst tip için 27 ay, karsinosarkom için 21 ay, berrak hücreli için 18 ay, undiferansiye tip için 4 ay hesaplandı (Tablo 3 ve 4, Grafik 4). Genel hastalısız sağkalım süresi 12 ay bulundu (Grafik 5). Median hastalısız sağkalım süresi seröz tip için 24 ay,

Tablo 3 • Takip süresi içinde histolojik subtiplerin sağkalım oranları

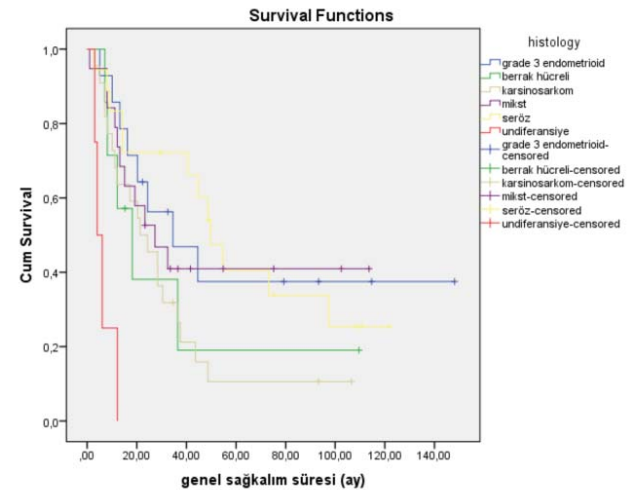
Histolojik tip	Ölmüş	Yaşıyor	Sağkalım oranı
Grade 3 endometrioid	9	6	%40.0
Berrak hücreli	5	2	%28.6
Karsinosarkom	19	3	%13.6
Mikst	11	8	%42.1
Seröz	12	6	%33.3
Undiferansiye	4	0	%0.0



Grafik 2 • Ortalama 37 aylık bir takip süresinde histolojik subtiplere göre ölüm oranları



Grafik 3 • 85 hastada genel sağkalım grafiği.

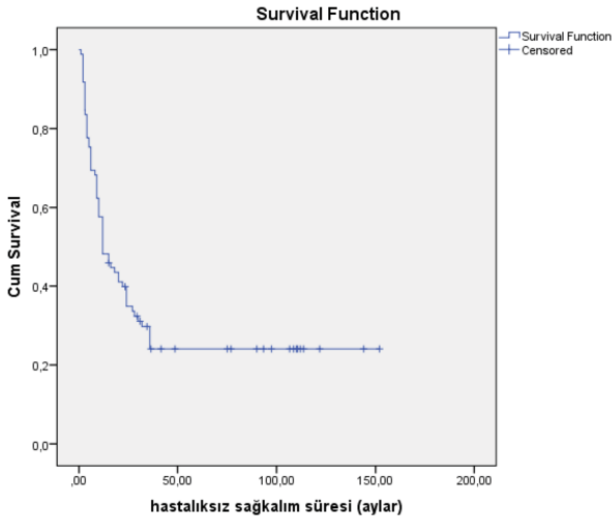


Grafik 4 • Subtiplere göre genel sağkalım grafiği.

Tablo 4 • Histolojik tiplere göre median genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım süreleri

	Genel sağkalım süresi			Hastaliksız sağkalım süresi	
	Medyan (ay)	%95 CI Alt sınır- Üst sınır		Medyan (ay)	%95 CI Alt sınır- Üst sınır
Grade 3 endometrioid	34.5	17.68	51.45	28.0	5-50
Berrak hücreli	18.2	5.83	30.56	9.0	1-16
Karsinosarkom	21.3	8.57	34.16	10.0	1-19
Mikst	27.3	9.66	44.99	15.0	7-22
Seröz	49.7	37.31	62.14	24.0	1-50
Undiferansiye	4.1	1.06	7.13	3.0	2-3
Genel	28.4	17.90	38.89	12.0	7-16

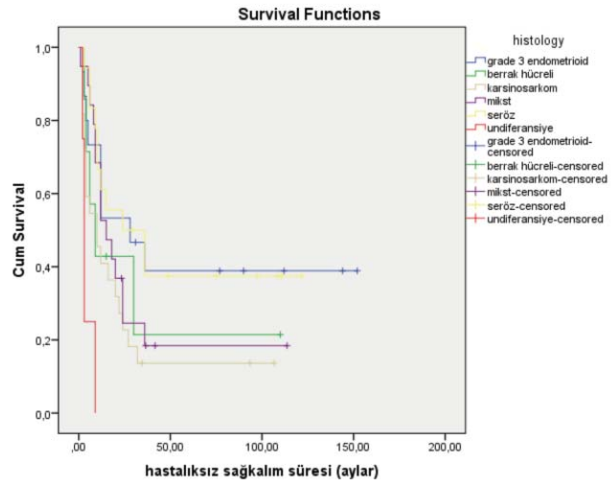
OS, genel sağkalım

**Grafik 5 •** 85 hastada hastaliksız sağkalım grafiği (aylar).

grade 3 endometrioid tip için 28 ay, mikst tip için 15 ay, karsinosarkom için 10 ay, berrak hücreli için 9 ay, undiferansiye tip için 3 ay hesaplandı (Tablo 4, Grafik 6).

Tartışma

Evre, endometrium kanserinde sağkalım süresini etkileyen en önemli parametre kabul edilir (5,6) endometrial cancer develops in about 142,000 women worldwide, and an estimated 42,000 women die from this cancer. The typical age-incidence curve for endometrial cancer shows that most cases are diagnosed after the menopause, with the highest incidence around the seventh decade of life. The appearance of symptoms early in the course explains why most women with endometrial cancer have early-stage disease at presentation. For all stages taken together, the overall 5-year survival is around 80%. There is a substantial prognostic difference between the histological types of endometrial cancers.

**Grafik 6 •** Subtiplere göre hastaliksız sağkalım grafiği

The most common lesions (type 1. Tümör uterusu sınırlı iken erken evre (FIGO I-II), uterus dışı yayılım varlığında ileri evre (FIGO III-IV) kabul edilir. Bu çalışmada yüksek riskli histolojiye sahip ve ileri evre endometrium kanserli hastaların hastaliksız ve genel sağkalım sürelerini inceledik. Bu hastalar endometrium kanserli hastaların en kötü prognoza sahip olanları olarak kabul edilebilir. Hastaların medyan genel sağkalım süresi 28.4 ay hesaplandı. En kısa sağkalım süresi undiferansiye histolojiye sahip hastalardaydı. Bu hastalarda medyan sağkalım süresi oldukça kısaydı (4 ay) ve takip süresinde sağkalım yoktu. Endometriumun undiferansiye tip kanserleri, nadir rastlanan ve tanı koyması kolay olmayan histolojik tip olarak kabul edilmektedir (7)and its incidence is increasing. The most frequently occurring histological subtype is endometrioid adenocarcinoma. Patients are often diagnosed when the disease is still confined to the uterus. Standard treatment consists of primary hysterectomy and bilateral salpin-

go-oophorectomy, often using minimally invasive approaches (laparoscopic or robotic). Literatürde bu histolojik tip endometrium kanserleri ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Çalışmamızda, karsinosarkom ve berrak hücreli endometrium kanserlerinde de genel sağkalım süresi kısaydı. Mikst, grade 3 endometrioid ve seröz histolojili hastalarda sağkalım, daha iyi görünmektedir (G rafik 4). Karsinosarkom, berrak hücreli ve undiferansiye tiplerin standart kemoterapiye cevabının iyi olmadığı bilinmektedir (8,9). Uterin karsinosarkomlar, önceleri sarkom olarak düşünülen, agresif tümörlerdir, günümüzde epitel elementlerin metaplastik transformasyonundan oluşan maligniteler olarak tanımlanmaktadır ve 5 yıllık genel sağkalım oranı % 35'ten düşüktür (10-13) Bizim çalışmamızda karsinosarkom histolojisindeki hastalar 10 ayda (medyan) nüksetmektedir ve median sağkalım süresi 21 aydır.

Mikst tip histoloji endometrioid ve nonendometrioid komponentlerin aynı anda görülmesi ve bir komponentin en az %10 oranında olması olarak tanımlanır (14,15)and to assess uterine papillary serous carcinoma for its association with the precursor lesion endometrial intraepithelial carcinoma. METHODS A multi-institution observational study of stage I-IV uterine papillary serous carcinoma patients was performed. Histopathologic slides were reviewed by four expert pathologists, with determination of the percentage serous histology within each tumor. The pre-existent endometrium was evaluated for the presence of endometrial intraepithelial carcinoma. RESULTS We included 108 uterine papillary serous carcinoma patients. Fifty-eight patients had mixed and 50 patients had pure uterine papillary serous carcinoma histology. On multivariable analysis, advanced International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Çalışmamızda mikst tiplerde genel sağkalım karsinosarkom, berrak hücreli ve undiferansiye tiplerden daha iyi görünmektedir (Tablo 4). Mikst seröz histoloji ile pür seröz histolojinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, Roelofsen ve arkadaşları, mikst tiplerde daha iyi sağkalım bulmuşlardır (14)and to assess uterine papillary serous carcinoma for its association with the precursor lesion endometrial intraepithelial carcinoma. METHODS A multi-institution observational study of stage I-IV uterine papillary serous carcinoma patients was performed. Histopathologic slides were reviewed by four expert pathologists, with determination of the percentage serous histology within each tumor. The pre-existent endometrium was evaluated for the presence of endometrial intraepithelial carcinoma. RESULTS We included 108 uterine papillary serous carcinoma patients. Fifty-eight patients had mixed and 50 patients had pure uterine papillary serous carcinoma histology. On multivariable analysis, advanced Interna-

tional Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

Uterin seröz karsinomlar uterus kanseri vakalarının yaklaşık % 10-15 ini oluştururlar, ancak endometrial kanserinden ölümlerin % 40'ında seröz histoloji tespit edilmiştir (16). Çalışmamızda tüm histolojik gruplarda, seröz histoloji oranı %18 idi. Bu hastaların % 66 sı ölmüştü. Medyan nüks süresi 24 ay idi.

Sağkalımı etkileyen birçok parametrenin olmasına bağlı olarak, literatürde histolojik tiplerin sağkalım sonuçlarıyla ilgili olarak farklı çalışmalarda farklı rakamlar belirtilmektedir. Ayeni ve arkadaşları grade 3 endometrioid, seröz ve berrak hücreli tiplerin sağkalımlarını karşılaştırmışlar, bu histolojik tiplerin sağkalımlarını benzer bulmuşlardır. (17). Felix ve arkadaşları seröz, berrak hücreli, karsinosarkom ve grade 3 endometrioid subtiplerinde benzer sağkalım sonuçları bildirmişlerdir (18). Bazı çalışmalarda ise, grade 3 histolojiesahip hastalarda, seröz ve berrak hücreli tiplere göre daha iyi prognoz bildirilmektedir (19-21)pathologic, treatment, and survival information were obtained from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program from 1988 to 2001. Data were analysed using Kaplan-Meier and Cox proportional hazards regression methods. Of 4180 women, 1473 had UPSC, 391 had CC, and 2316 had G3EC cancers. Uterine papillary serous carcinoma and CC patients were older (median age: 70 years and 68 vs 66 years, respectively; $P < 0.0001$). Mikst tip histoloji ile seröz tip histolojiye sahip hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada mikst tipte anlamlı olarak daha iyi sağkalım bildirilmiştir (14)and to assess uterine papillary serous carcinoma for its association with the precursor lesion endometrial intraepithelial carcinoma. METHODS A multi-institution observational study of stage I-IV uterine papillary serous carcinoma patients was performed. Histopathologic slides were reviewed by four expert pathologists, with determination of the percentage serous histology within each tumor. The pre-existent endometrium was evaluated for the presence of endometrial intraepithelial carcinoma. RESULTS We included 108 uterine papillary serous carcinoma patients. Fifty-eight patients had mixed and 50 patients had pure uterine papillary serous carcinoma histology. On multivariable analysis, advanced International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Sonuç olarak, yüksek riskli histolojiye sahip endometrium kanserlerinde histolojik altgruplar arasında sağkalım farkı olup olmadığı net değildir. Ancak undiferansiye histolojide prognoz daha kötüdür.

Yüksek riskli histolojiye sahip ileri evre endometrial kanserli hastaların % 74 ünde hastalık nüksetmektedir. Nüks için median süre 12 aydır. En kötü prognoz undiferansiye tiplerdedir. Grade3 endometrioid ve mikst tiplerde prognoz nispeten daha iyi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gottwald L, Pluta P, Piekarski J, Szych M, Hendzel K, Topczewska-Tylinska K, et al. Long-term survival of endometrioid endometrial cancer patients. *Arch Med Sci.* 2010;6(6):937–44.
2. Reynaers EAEM, Ezendam NPM, Pijnenborg JMA. Comparable outcome between endometrioid and non-endometrioid tumors in patients with early-stage high-grade endometrial cancer. *J Surg Oncol.* 2015;111(6):790–4.
3. Oliva E, Soslow RA. High-Grade Endometrial Carcinomas. Vol. 4, *Surgical Pathology Clinics.* 2011. p. 199–241.
4. Soslow RA. High-grade endometrial carcinomas - strategies for typing. Vol. 62, *Histopathology.* 2013. p. 89–110.
5. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet (London, England).* 2005;366(9484):491–505.
6. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2012;120(2 Pt 1):383–97.
7. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. In: *The Lancet.* 2016. p. 1094–108.
8. Lee NK. Adjuvant treatment of advanced-stage endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(2):256–65.
9. Tangjitgamol S, See HT, Kavanagh J. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(5):885–95.
10. Cantrell LA, Blank S V., Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. Vol. 137, *Gynecologic Oncology.* 2015. p. 581–8.
11. Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Soslow RA. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(11):1653–61.
12. Gokce ZK, Turan T, Karalok A, Tasci T, Ureyen I, Ozkaya E, et al. Clinical outcomes of uterine carcinosarcoma: results of 94 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(2):279–87.
13. Vaidya AP, Horowitz NS, Oliva E, Halpern EF, Duska LR. Uterine malignant mixed mullerian tumors should not be included in studies of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):684–7.
14. Roelofsen T, van Ham MAPC, Wiersma van Tilburg JM, Zomer SF, Bol M, Massuger LFAG, et al. Pure Compared With Mixed Serous Endometrial Carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1371–81.
15. Espinosa I, D'Angelo E, Palacios J, Prat J. Mixed and ambiguous endometrial carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(7):972–81.
16. Moore KN, Fader AN. Uterine papillary serous carcinoma. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(2):278–91.
17. Ayeni TA, Bakkum-Gamez JN, Mariani A, McGree ME, Weaver AL, Haddock MG, et al. Comparative outcomes assessment of uterine grade 3 endometrioid, serous, and clear cell carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2013;129(3):478–85.
18. Felix AS, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, Weissfeld JL, et al. Comparison of survival outcomes between patients with malignant mixed mullerian tumors and high-grade endometrioid, clear cell, and papillary serous endometrial cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(5):877–84.
19. Hamilton C, Cheung M, Osann K, Chen L, Teng N, Longacre T, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer.* 2006;94(5):642–6.
20. Gregg S, Mangili G, Scaffa C, Scala F, Losito S, Iodice F, et al. Uterine papillary serous, clear cell, and poorly differentiated endometrioid carcinomas: a comparative study. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(4):661–7.
21. Alkushi A, Köbel M, Kalloger SE, Gilks CB. High-Grade Endometrial Carcinoma: Serous and Grade 3 Endometrioid Carcinomas Have Different Immunophenotypes and Outcomes. *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29(4):343–50.

EVRE I ENDOMETRİUM KANSERİNDE UYGULANAN RADYOTERAPİ ŞEKLİNİN UZUN DÖNEM YAN ETKİ SONUÇLARINA ETKİSİ: PELVİK EKSTERNAL RADYOTERAPİ VEYA VAGİNAL BRAKİTERAPİ?

THE EFFECT OF APPLIED RADIOTHERAPY TYPE OVER LONG TERM TOXICITY IN STAGE I ENDOMETRIUM CARCINOMA: PELVIC EXTERNAL BEAM OR VAGINAL BRACHYTHERAPY?

Fatma Sert, Senem Alanyalı, Arif Bülent Aras, Zeynep Özşaran

ÖZET

Endometrium kanseri kadınlarda en çok görülen jinekolojik kanser tipidir. Primer tedavisi cerrahidir. Evre I endometrium kanserinde cerrahi sonrası vajinal brakiterapi (BT) veya eksternal pelvik radyoterapi (RT) kararı hastanın yaşı, tümörün boyutu, myometrial invazyon derinliği, operasyon tipi, tümörün derecesi, lenfovasküler invazyon olup olmaması gibi prognostik faktörler göz önüne alınarak verilmektedir. Amacımız evre I endometrium kanseri tanısı ile postoperatif pelvik eksternal RT veya vajinal BT uygulanmış hastaların uzun dönem yan etki sonuçlarını objektif veriler eşliğinde sunmaktır. Çalışmaya Ocak 2010-Aralık 2013 arasında, FIGO 2009'a göre evre I endometrium kanseri tanılı, kliniğimizde postoperatif vajinal BT veya pelvik eksternal RT uygulanmış, en az 12 ay takip süresine sahip, 67 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 60 (aralık 37-80)'dir. Yirmi bir (%31,3)'inde tek başına Total Abdominal Histerektomi+Bilateral Salfingooferektomi (TAH+BSO) operasyonu şeklinde iken; 46 (%68,7)'sına pelvik, paraaortik lenf nodu disseksiyonu (LND) da eklenmiştir. Histopatolojik olarak 42 (%62,7)'si endometrioid adenokarsinom, 25 (%37,3)'i non-endometrioid adenokarsinomdur. Hastaların 37 (%55,2)'sine vajinal BT, 30 (%44,8)'una pelvik eksternal RT uygulanmıştır. Mesane, rektum, cilt ve ciltaltı dokular için vajinal BT uygulanan grupta pelvik RT'ye göre anlamlı seviyede az geç yan etkiler izlenirken ($p<.001$), vajinal yan etkiler açısından iki grup arasında farklılık gösterilememiştir ($p=.572$). Myometrial invazyon derinliği, LVI varlığı, hastanın yaşı ve lenf nodu disseksiyonu durumu göz önüne alınarak

Anahtar Kelimeler: Endometrium Kanseri, Pelvik Radyoterapi, Brakiterapi, Geç yan etki

ABSTRACT

Endometrium carcinoma is the most commonly seen gynecologic cancer type for women. Primary treatment is surgery. Adjuvant treatment decision between vaginal brachytherapy (BT) and pelvic external radiotherapy (RT) is given according to the prognostic factors like patient's age, tumor size, myometrium invasion depth, type of surgery, tumor grade and the presence of lymphovascular space invasion. We aim to present long term toxicity results of the patients with stage I endometrium carcinoma treated with postoperative pelvic external RT or vaginal BT with the light of objective data. Between January 2010 and December 2013, totally 67 patients with stage I endometrium carcinoma according to FIGO 2009, who were treated with postoperative vaginal brachytherapy or pelvic external RT, were evaluated for this trial. Minimum 12 months follow up time was required for inclusion. Mean age was 60 (range, 37-80) years. Total Abdominal Hysterectomy+Bilateral Salphyngooferectomy (TAH+BSO) was applied to 21 (31,3%) patients, pelvic para-aortic lymph node dissection was added to 46 (68,7%) patients. In pathologic evaluation, endometrioid and non-endometrioid adenocarcinoma was detected in 42 (62,7%) and 25 (37,3%) patients, respectively. Vaginal BT used to 37 (55,2%) of patients and pelvic external RT used to 30 (44,8%) patients. Long-term toxicities in terms of bladder, rectum, cutaneous and subcutaneous tissues were significantly lower in vaginal BT than pelvic external RT (all p values $<.001$). On the other hand, there could not be shown any difference for vaginal toxicities between two groups ($p=.572$). Pelvic External RT or vaginal BT can be used safely according to the physician's preference by considering patient's age, tumor size, myometrium invasion depth, type of surgery, tumor grade and the presence of lymphovascular space invasion.

Key Words: Endometrium Carcinoma, Pelvic Radiotherapy, Brachytherapy, Late toxicity

Geliş Tarihi: 26/10/2017

Kabul Tarihi: 06/12/2017

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bornova/İZMİR

İletişim: Uzm. Dr. Fatma Sert

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bornova/İZMİR

Tel: 90 232 390 32 69 - 90 505 794 75 36

E-posta: drfatmasert@yahoo.com

Giriş

Endometrium kanseri kadınlarda en çok görülen jinekolojik kanser tipidir. Primer tedavisi cerrahidir (1). Son 20 yıldır endometrium kanseri hastalarına cerrahi sonrası uygulanacak tedavi şekli önemli bir araştırma konusu olmuştur. Evre I endometrium kanserinde cerrahi sonrası vajinal brakiterapi (BT) veya eksternal pelvik radyoterapi (RT) kararı hastanın yaşı, tümörün boyutu, myometrial invazyon derinliği, operasyon tipi, tümörün derecesi, lenfovasküler invazyon (LVİ) olup olmaması gibi prognostik faktörler göz önüne alınarak verilmektedir. Bu konuda pek çok randomize çalışma ile adjuvan tedavi konusu aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bunlar arasında PORTEC-2 çalışması önemli bir yere sahiptir. PORTEC-2 çalışması ile total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO) uygulanmış orta-yüksek risk evre I endometrium kanserlerinde yüksek doz hızlı (YDH) vajinal BT uygulamasının standart eksternal pelvik RT ile eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir (1).

Uzun yaşam beklentisi olan evre I endometrium kanseri hastaları için adjuvan tek başına vajinal BT tedavisinin tercih edilmesi ile benzer kontrol sonuçları elde edilirken; yan etkilerde azalma sağlanması ve yaşam kalitesinde bozulma olmaması amaçlanmaktadır. PORTEC-2 çalışmasında orta-yüksek risk evre I endometrium kanserli hastalarda 3x700 cGy vajinal BT uygulamasının lokal kontrol sonuçları pelvik eksternal RT sonuçları ile benzer, pelvik yineleme oranları ise istatistiksel anlam taşımamakla birlikte bir miktar daha yüksek olarak (%2 vs %5) saptanmıştır. PORTEC-2 çalışmasının ışığında bu grup olgularda sadece vajinal BT uygulaması son yıllarda daha çok tercih edilmektedir. Hasta seçimi, uygulanacak aplikatör tipi, kalite kontrol koşulları, dozimetri ve teknik konularda oluşmuş ortak karara karşılık, uygulanacak doz konusunda henüz bir fikir birliği oluşmamıştır. Ancak çok sayıda merkez PORTEC-2 çalışmasını dikkate alarak 3x700 cGy doz şeması uygulanmaktadır (2-4). Pelvik eksternal RT dozu konusunda ortak görüş 1,8-2 Gy fraksiyon dozu ile toplam 45-46 Gy uygulanmasıdır. Teknik olarak minimum üç boyutlu konformal RT tekniğinin kullanılması önerilmektedir.

Evre I endometrium kanseri hastaları için, maliyet, uygulanabilirlik ve yan etki açısından bakıldığında YDH vajinal BT'nin avantajları açıktır. Ancak RT'deki teknolojik gelişmeler dikkate alındığında yoğunluk ayarlı RT (YART) uygulamalarında da geçmiş dönemlere göre daha az yan etkiler ile karşılaşılmaktadır. Amacımız evre I endometrium kanseri tanısı ile kliniğimizde postoperatif pelvik eksternal RT veya vajinal BT uygulanmış hastaların uzun dönem yan etki sonuçlarını objektif veriler eşliğinde sunmaktır

Materyal ve Metod

Mevcut literatürün netleşmesi ve 2010 yılında PORTEC-2 çalışmasının sonuçlarının yayınlanması sonrasında bu tarihten itibaren kliniğimizde evre I endometrium kanseri tanılı, orta risk grubu olgulara postoperatif tedavi olarak YDH vajinal BT rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır (5, 6). Bu tarih öncesinde, pelvik RT uygulanmış, teknolojik donanım ve cihaz kapasitesine göre konformal veya YART tekniği postoperatif RT endikasyonu olan olgularda tercih edilmiştir.

Çalışmaya Ocak 2010-Aralık 2013 tarihleri arasında, FIGO 2009'a göre evre I endometrium kanseri tanılı, kliniğimizde postoperatif vajinal BT veya pelvik eksternal RT uygulanmış, en az 12 ay takip süresine sahip, düzenli takipleri olan 67 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastaların dosya kayıtları ve jinekolojik muayeneleri üniversitemiz etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Konformal RT, bilgisayarlı tomografi kullanılarak, 3 boyutlu olarak dört alan 6-18 MV enerjili foton demetleri ile operasyondan 4-6 hafta sonra uygulanmıştır. Yoğunluk ayarlı RT, 6 MV enerji seviyesinde fotonlar ile ark tekniği kullanılarak yapılmıştır. Eksternal pelvik RT uygulanan olguların tamamına günlük 1,8 Gy fraksiyon dozu ile toplam 45 Gy doz tercih edilmiştir.

Brakiterapi uygulamasında, tüm hastalarda MicroSelectron HDR (Nucletron) after-loading sistemi İridyum192 kaynağı, silindir aplikatör kullanılmıştır. Aplikatörün boyutu, hastanın vajinal kaf boyutuna göre tercih edilmiştir. Vajinal duvar ve hasta konforu dikkate alınarak en büyük çaplı aplikatör uygulanmaya çalışılmıştır. Aplikatör yüzeyinden 5 mm derine olacak şekilde doz tanımlaması yapılmış, dozlar, 2 boyutlu planlama sistemi ile ICRU 38 önerileri dikkate alınarak hesaplanmıştır. Uygulama dozu PORTEC-2 çalışmasındaki gibi, 3x700 cGy dozlarla haftada bir uygulama ile toplam 21 Gy'dir.

Rektum ve mesane yan etkilerini değerlendirmek amacı ile RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) geç yan etki skorlaması kullanılırken; vaginal komplikasyonları derecelendirmede LENT-SOMA (Late Effects Normal Tissue Task Force-Subjective, Objective, Management, Analytic) skorlama sistemi (7, 8) kullanılmıştır. Tüm hastalarının yan etki sorgulamaları ve jinekolojik muayeneleri tek hekim tarafından gerçekleştirilmiştir.

Tanımlayıcı analizler ortalama, aralık, ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasındaki farkı değerlendirmede Ki Kare ve Fisher's Exact testlerinden yararlanılmıştır. Tüm analizler için SPSS(Statistical Package for the Social Sciences)'in 21. versiyonu, p değeri <0.05 anlamlı kabul edilerek kullanılmıştır.

Sonuçlar

Dahil edilen hastaların yaş ortalaması 60 (aralık 37-80)'dir. Cerrahi tedavi, hastaların 21 (%31,3)'inde tek başına TAH+BSO operasyonu şeklinde iken; 46 (%68,7)'sına pelvik, paraaortik lenf nodu disseksiyonu (LND) da eklenmesi şeklinde olmuştur. Disseke edilen lenf nodu sayısı ortanca 20 (aralık 2-71)'dir. Histopatolojik değerlendirmede 42 (%62,7)'si endometrioid adenokarsinom, 25 (%37,3)'i non-endometrioid adenokarsinom olarak bulunmuştur. Hastaların 37 (%55,2)'sine vaginal BT, 30 (%44,8)'una pelvik eksternal RT uygulanmıştır. Hasta özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tedavi şekline karar vermede LVI olması ($p=,002$), derin myometrial invazyon ($p=,001$) ve yüksek risk grubu evre I hastalıklı olmak ($p<,001$) önemli faktörler olarak bulunmuştur. Erken evre olgularda bu risk faktörleri göz önüne alınarak radyoterapi uygulanmasına karar verilmiştir.

Çalışmada ortanca takip süresi 33 (aralık: 20-76) ay'dır. Olguların 37 (%55,2)'sine vajinal BT, 30 (%44,8)'una pelvik eksternal RT [YART 8 (%11,9); 3BCRT 22(%32,8)] uygulanmıştır. Takip süresi boyunca lokal veya bölgesel yineleme ve metastaz ile karşılaşmamış, tamamında hastalık kontrolü elde edilmiştir.

Tablo 1 • Hasta Özellikleri

Özellik	Sayı (%)
Yaş	
Ortanca	60 (aralık, 37-80)
Operasyon Tipi	
TAH+BSO	21 (%31,3)
TAH+BSO+PPLND	46 (%68,7)
Disseke Edilen Lenf Nodu Sayısı	
Ortanca	20 (aralık, 2-71)
Histopatolojik Tip	
Endometrioid Karsinom	42 (%62,7)
Non-Endometrioid Karsinom	25 (%37,3)
Lenfovasküler İnvazyon	
Var	13 (%19,4)
Yok	54 (%80,6)
Myometrial İnvazyon	
½ İç İnvazyon	38 (%56,7)
½ Dış İnvazyon	29 (%43,3)
Evre (2009 FIGO)	
1A Gr2	35 (%52,3)
1A Gr3	3 (%4,5)
1B Gr1	7 (%10,4)
1B Gr2	22 (%32,8)
Tedavi Şekli	
Vajinal Brakiterapi	37 (%55,2)
Pelvik Eksternal Radyoterapi	30 (%44,8)

Mesane geç yan etkileri açısından yapılan değerlendirilmede, vajinal BT uygulanan hastaların 32 (%86,5)'sinde; pelvik eksternal RT uygulanan hastaların 11 (%37)'inde yan etki görülmemiştir. Vajinal BT uygulanan 3 (%8,1) hastada derece I, 2 (%5,4) hastada ise derece II mesane geç yan etkisi ile karşılaşmıştır. Vajinal BT uygulanan hastaların hiçbirinde derece III ve üzeri yan etki izlenmemiştir. Pelvik eksternal RT uygulanan hastalardan 6 (%20)'sında derece II, 1 (%3,33)'inde derece III ve 12 (%40)'sinde derece IV mesane geç yan etkisi izlenmiştir. Vajinal BT uygulanan grupta mesane geç yan etkileri istatistiksel olarak anlamlı seviyede az izlenmiştir ($p<,001$) (Tablo 2).

Rektal geç yan etkiler açısından yapılan değerlendirmede, vaginal BT uygulanan hastaların 35 (%94,6)'inde, pelvik eksternal RT uygulanan hastaların 16 (%53,3)'sında herhangi bir yan etki ile karşılaşmamıştır. Vajinal BT uygulanan hastaların sadece 2 (%5,4)'sinde derece I yan etki saptanmış olup, derece II ve üzeri yan etki görülmemiştir. Pelvik eksternal RT uygulanan hastaların 13 (%43,3)'ünde derece I ve 1 (%3,33)'inde derece II rektal geç yan etki izlenmiştir. Vajinal BT uygulanan grupta rektal geç yan etkiler istatistiksel olarak anlamlı seviyede az görülmüştür ($p<,001$) (Tablo 2).

Vajinal BT uygulanan hastalarda cilt ve cilt altı dokular herhangi bir radyasyona maruz kalmadığı için fizik muayenede bu dokular için herhangi bir geç yan etki bulgusu ile karşılaşmamıştır. Cilt geç yan etkisi açısından, pelvik eksternal RT uygulanan hastaların 5 (%16,6)'inde yan etki izlenmezken; 22 (%73,3)'sinde derece I, 3 (%10)'ünde derece II yan etki izlenmiştir. Cilt altı dokulardaki geç yan etki, pelvik eksternal RT uygulanan hastaların 10 (%33,3)'unda gözlenmezken; hastaların 19 (%63,3)'unda derece I, 1 (%3,3)'inde ise derece II geç yan etki izlenmiştir. Vajinal BT uygulanan grupta cilt ve cilt altı dokular için geç yan etkiler istatistiksel olarak anlamlı seviyede az görülmüştür ($p<,001$) (Tablo 2).

Vajinal geç yan etki değerlendirmesi LENT-SOMA skorlama sistemi kullanılarak yapılmıştır. Vajinal BT uygulanan hastaların 7 (%18,9)'sinde, pelvik eksternal RT uygulanan hastaların da 9 (%30)'unda vajinal geç yan etki görülmemiştir. Vajinal BT uygulanan hastalardan 22 (%59,5)'sinde derece I, 7 (%18,9)'sinde derece II ve 1 (%2,7)'inde derece III vajinal geç yan etki izlenmiştir. Pelvik eksternal RT uygulanan grupta, 22 (%73,3)'sinde derece I, 4 (%13,3)'ünde derece II yan etki ile karşılaşmıştır. Vajinal geç yan etkiler açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,191$).

Üriner ve fekal inkontinans ayrı olarak sorgulanmıştır. Hastaların hiçbirisi fekal inkontinans tanımla-

Tablo 2 • Karşılaştırmalı yan etki değerlendirme tablosu

Özellik	Vaginal Brakiterapi (n=37)	Pelvik Eksternal RT (n=30)	p değeri
Mesane Yan Etkisi			<0,001
Yan etki yok	32 (%86,5)	11 (%37)	
Derece I	3 (%8,1)	6 (%20)	
Derece II	2 (%5,4)	12 (%40)	
Derece III	-	1 (%3)	
Rektum Yan Etkisi			<0,001
Yan etki yok	35 (%94,6)	16 (%53,3)	
Derece I	2 (%5,4)	13 (%43,3)	
Derece II	-	1 (%3,4)	
Vaginal Yan Etki			0,572
Yan etki yok	7 (%18,9)	9 (%30,0)	
Derece I	22 (%59,4)	17 (%56,6)	
Derece II	7 (%18,9)	4 (%13,3)	
Derece III	1 (%2,7)	-	
Cilt Yan Etkisi			<0,001
Yan etki yok	37 (%100)	5 (%16,6)	
Derece I	-	22 (%73,3)	
Derece II	-	3 (%10)	
Cilt Altı Yan Etkisi			<0,001
Yan etki yok	37 (%100)	10 (%33,3)	
Derece I	-	19 (%63,3)	
Derece II	-	1 (%3,3)	
Üriner İnkontinans			0,010
Var	2 (%5,4)	10 (%33,3)	
Yok	35 (%94,6)	14 (%66,6)	

mazken; üriner inkontinans, vajinal BT uygulanan hastaların 2 (%5,4)'sinde, pelvik eksternal RT uygulanan hastaların 10 (%33,3)'ünde saptanmıştır. Vajinal BT uygulanan grupta üriner inkontinans istatistiksel olarak anlamlı seviyede az izlenmiştir (p=0,01). Yan etkilerin karşılaştırması tablo 2'de özetlenmiştir.

Tedavi şeklinin vajinal BT veya pelvik eksternal RT olması hem tek hem de çok değişkenli analizde geç yan etki derecelerini etkileyen tek faktör olarak bulunmuştur (p<0,001).

Tartışma

Çalışmamızda FIGO 2009'a göre evre I endometrium kanseri tanılı, kliniğimizde postoperatif vajinal BT veya pelvik eksternal RT uygulanmış hastalar değerlendirmeye alınmıştır. PORTEC-2 çalışmasının 2010 yılında orta-yüksek risk evre I endometriyum kanserli olgularda 3x 700 cGy vajinal BT uygulaması ile pelvik eksternal RT'nin lokal kontrol sonuçlarının benzer (%2 vs %5) olması nedeni ile çalışmamızda, tek başına vajinal BT için 3x700 cGy, pelvik eksternal RT için 1,8 Gy fraksiyon dozu ile toplam 45 Gy tercih edilmiştir (2).

PORTEC-2 çalışmasının yaşam kalitesi açısından sonuçları, lokal kontrol için takipleri devam ederken

2009 yılında Remi A. Nout ve ark'ları tarafından yayınlanmıştır (9). PORTEC-2 çalışmasına dahil edilen 427 hastadan, yaşam kalitesi analizi için uygun 348 (%81)'i değerlendirilmiştir. Ortanca 34 aylık takip sonrasında hastalarda yaşam kalitesi değerlendirmesi yapılmıştır. Araştırmacılar, tedavi öncesi (bazal), uygulanan RT'den hemen sonra ve RT sonrası 6, 12, 18 ve 24. aylarda EORTC'nin 14 soruluk yaşam kalitesi anketi kullanılmıştır. Yaşam kalitesi değerlendirmesi sırasında hastalar yan etkiler açısından sorgulanmıştır. Çalışma sonucunda, pelvik eksternal RT uygulanan kolda, diyare ve barsak şikayetlerinin vajinal BT koluna göre anlamlı seviyede daha fazla olduğu (p<.001), vajinal BT kolundaki hastalarda daha iyi yaşam kalitesi skorları elde edildiği bildirilmiştir (9). Ancak vajinal kuruluk ve cinsel hayat ile ilişkili sorunlar açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=.725, p=.053).

Bu hasta grubunun 5 yıllık takip sonucu yaşam kalitesindeki değişiklikleri yine Remi A. Nout tarafından değerlendirilmiş, 2012 yılında yayınlanmıştır (6). Çalışmada tedavi sonrası 36, 48 ve 60. ay yaşam kalitesindeki iki grup arasındaki değişim değerlendirilmeye çalışılmıştır. Yan etki sorgulamaları aynı dönemlerde,

anketi uygulayan hekim tarafından gerçekleştirilmiştir. Dahil edilen hastaların tamamı 2009 yılındaki ilk değerlendirilmede anket sorularını eksiksiz cevaplayan 348 hastadan oluşmaktadır. Hasta sayısında ve hastalık yinleme oranlarında değişiklik belirtilmemiştir. Ortanca takip süresi 65 ay olan çalışmada, barsak ve mesane geç yan etkilerinin hastaların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemeye devam ettiğini, cinsel hayat konusunda anket skorlarında düşüklük izlenmekle beraber, vajinal kuruluk ve cinsel istek yan etkileri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (6).

Stephanie M. de Boer ve ark'ları 2015 yılında PORTEC-2 çalışmasında uzun dönem sağ kalan hastaların 7 ve 10 yıllık yaşam kalitesi sonuçlarını yayınlamışlardır (10). Çalışmada Remi A. Nout ve ark'larının 2009 yılında kullandıkları EORTC'nin yaşam kalitesi anketi kullanılmıştır. Dahil edilecek hasta grubu seçilirken, yine çalışmanın 2009 yılında 7 yıllık analizinde sorulara yanıt vermiş olan 348 hasta seçilmiştir. Ancak çalışma sonrası verilerin analizinde anket sorularının doğru ve güvenilirliği sağlanan, takipleri olan 119 hastadan sadece 80 tanesinin sonuçlarının analizi yapılmıştır. On yıllık yaşam kalitesi analizi yapılan 80 hastanın 36'sı pelvik eksternal RT, 44'ü vajinal BT uygulanan grupta yer almıştır. Seksüel aktivite açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gösterilemezken; barsak yan etkileri açısından vajinal BT kolundaki hastalarda daha az yan etki olduğu görülmüştür. Diyare, vajinal BT uygulananlarda %0.9 oranında, pelvik eksternal RT uygulananlarda ise %8.4 oranında izlenmiştir (p=.04). İdrara sıkışma, vajinal BT kolunda %25.5 ve pelvik eksternal RT kolunda %39.3 oranında karşılaşılmıştır (p=.05). İki grup arasında en belirgin farklılık barsak problemleri konusunda olup, vajinal BT kolunda %1.8 oranında karşılaşılan sorunlar, pelvik eksternal RT kolunda %10.5 oranında karşılaşılmıştır (p=.001). Araştırmacılar, 7 yıldan uzun süreli takiplerde pelvik eksternal RT'nin barsak yan etkilerinin yaşam kalitesine negatif yönde etkisinin devam ettiğini, mesane yan etkilerinin yaşam kalitesini bozmayacak seviyede olmakla beraber mevcut olduğunu ancak vajinal yan etkiler açısından farklılık izlenmediğini belirtmişlerdir (10).

Çalışmamızda PORTEC-2 çalışması yaşam kalitesi ve yan etki çalışmalarından farklı olarak fizik muayene ile yan etki değerlendirmesi tek hekim tarafından yapılmış, objektif bir veri elde edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca hastaların yan etki skorlaması temel ve kabul edilmiş RTOG geç yan etki skalası ve LENT-SOMA skorlamaları kullanılarak yapılmıştır. Çalışmamızda, literatürdeki çalışmalar ile benzer olarak barsak ve mesane geç yan etkileri vajinal BT kolunda anlamlı oranda düşük izlenmiştir. Vajinal yan etkiler açısından bakıldığında, cinsel

hayat ve vajinal kuruluk açısından iki tedavi sonuçlarının benzerliğini literatürü destekleyecek şekilde olup; iki grup açısından fizik muayenede de anlamlı farklılık gösterilememiştir.

Sonuç olarak, çalışmamız evre I endometrium kanseri tanımlı hastalarda tercih edilebilecek iki tedavi şeklinin geç dönem yan etkilerini objektif veriler eşliğinde sunması açısından değer taşımaktadır. Evre I endometrium kanserli hastalarda, myometrial invazyon derinliği, LVİ varlığı, hastanın yaşı ve lenf nodu disseksiyonu durumu göz önüne alınarak; hekimin tercihinine göre pelvik eksternal RT veya vajinal BT güvenle kullanılmaktadır. Geç dönem yan etki değerlendirme sonuçları göz önüne alındığında öncelikle vajinal BT'nin tercih edilmesi hastaya uzun dönemde sağlayacağı yaşam kalitesi nedeni ile uygun olacak bir yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

1. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet*. 2000 Apr 22;355(9213):1404-11.
2. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al; PORTEC Study Group. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010 Mar 6;375(9717):816-23. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62163-2.
3. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma--a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Mar 1;82(3):1249-55. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.014.
4. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61767-5.
5. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1692-700. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4590.
6. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer*. 2012 Jul;48(11):1638-48. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.014.

7. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 8;(9):CD007291. doi: 10.1002/14651858.CD007291.pub3.
8. Park HS, Ratner ES, Lucarelli L, Polizzi S, Higgins SA, Damast S. Predictors of vaginal stenosis after intravaginal high-dose-rate brachytherapy for endometrial carcinoma. *Brachytherapy*. 2015 Jul-Aug;14(4):464-70. doi: 10.1016/j.brachy.2015.03.001.
9. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 20;27(21):3547-56. doi: 10.1200/JCO.2008.20.2424.
10. de Boer SM, Nout RA, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Long-Term Impact of Endometrial Cancer Diagnosis and Treatment on Health-Related Quality of Life and Cancer Survivorship: Results From the Randomized PORTEC-2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Nov 15;93(4):797-809. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.023.