

ENDOMETRİYUM KARSİNOMUNDA AMELİYAT SONRASI RADYOTERAPİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ*

Makbule DOĞAN EREN, Şule KARABULUT GÜL, Mihriban KOÇAK,
Ahmet Fatih ORUÇ, Erkan GÖCEN, Alpaslan MAYADAĞLI
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Radyoterapi, endometriyum kanserlerinin tedavisinde uzun yıllardır kullanılan etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. Radyoterapi sıklıkla lokal ve bölgesel kontrolü artırmak amacıyla ameliyat sonrası uygulanmaktadır. Orta risk grubunda sadece intrakaviter tedavi verilirken, yüksek risk grubunda eksternal radyoterapiye intrakaviter uygulama eklenerek tedavi tamamlanır. Ancak cerrahi tedavi yapılamayan olgularda radyoterapi, primer tedavi yöntemi olarak da uygulanabilmektedir. Bu çalışmada, 1998-2003 yılları arasında kliniğimize başvuran ve ameliyat sonrası radyoterapi uygulanan 79 endometriyum kanserli olgu incelendi ve hastaların genel özellikleri, prognostik faktörler, tedavi sonuçları ve yan etkileri değerlendirildi.

Anahtar Sözcükler: Adjuvan; brakiterapi; endometrioid karsinom; radyoterapi.

THE EVALUATION OF THE POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY RESULTS IN ENDOMETRIUM CARCINOMA

Radiotherapy is an effective treatment modality that has been used in the treatment of endometrial carcinoma for years. It is frequently used in postoperative setting to improve local and regional control. Treatment would be finished with only intracavitary application in medium risk groups and intracavitary insertion after external radiotherapy in high risk groups. But primary therapy has been radiotherapy in patients who can not be treated with surgery. In this study, 79 cases with the diagnosis of endometrial cancer who received postoperative radiotherapy in our clinic between years 1998 and 2003 were evaluated and general characteristics of patients, prognostic factors, treatment outcome and side effects were presented in the light of literature.

Key Words: Adjuvant; brachytherapy; endometrioid carcinoma; radiotherapy.

Endometriyum kanseri, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitelerdendir. Türkiye'deki verilere göre, serviks ve over kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülen genital kanserdir. İnsidansı 50-70 yaş grubunda artmaktadır ve vakaların %75'i postmenopozal dönemde gözlenmektedir.^[1]

Endometriyum kanseri gelişimi için risk faktörleri östrojen maruziyeti (polikistik over veya Stein-Leventhal sendromu, obezite, nulliparite, ekzojen ös-

trojen, östrojen salgılayan over tümörleri), geç menopoz (52 yaş üzeri), tamoksifen kullanımı, doğum sayısının az olması, *diabetes mellitus* ve hipertansiyon olarak bilinmektedir. Prognostik risk taşıyan genetik faktörler p53 overekspresyonu ve PTEN mutasyonu sayılabilir. Bazı kalıtsal defektler yaşam boyu endometriyal kanser riskini artırır. Herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) sendromunda sıklıkla MSH2 ve MLH1 gen mutasyonları söz konusudur ve bu olgularda yaşam boyu endometriyum kanseri riski %40-60 arasındadır.^[1]

*Bu çalışma 6. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (21-25 Nisan 2004, Antalya).

Başvuru tarihi: 5.4.2005 **Kabul tarihi:** 10.12.2006

İletişim: Dr. Şule Karabulut Gül. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, 34865 Cevizli, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 441 39 00 / 1966 **e-posta:** sulegul2003@yahoo.com

HASTALAR VE YÖNTEM

Ocak 1998 ile Haziran 2003 tarihleri arasında, ameliyat sonrası kliniğimize başvuran ve eksternal ve intrakaviter radyoterapi uygulanan 79 olgu, geriye dönük olarak değerlendirildi. Olgularda medyan yaş 60 (dağılım, 35-81) olup, 72 olgu (%91.1) postmenopoz, 7 olgu (%8.9) premenopoz idi. Özgeçmişlerinde 26 olgunun hipertansiyon, 15 olgunun ise diyabet hastası olduğu saptandı. Olguların 7'sinde kanser öyküsü, 2'sinde soy geçmişte kanser öyküsü bulunmakta idi.

Endometriyum karsinomu tanısı, 66 olguda (%83.6) fraksiyone küretaj ile, 3 olguda (%3.8) fiziksel inceleme ve radyolojik tetkikler ile ön tanı koyularak ardından fraksiyone küretaj ile, 10 olguda (%12.6) ameliyat sırasında dokunun frozen patolojik değerlendirmesi yöntemi ile konuldu. Çalışmaya alınan 44 olguda (%55.6) total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi (TAH + BSO), 35 olguda (%44.4) TAH + BSO + pelvik lenf nodu örnekleme + omentektomi + apendektomi ameliyatı uygulanmıştı. Hastaların histopatolojik tanıları Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Histopatoloji

Histolojik tip	Sayı	Yüzde
Endometrioid adenokarsinom	71	89.8
Clear cell karsinom	4	5
Seröz papiller karsinom	2	2.6
Müsinöz tipte karsinom	2	2.6
Toplam	79	100

Tablo II. Hastaların evrelere göre dağılımı

Evre	Sayı	Yüzde
Evre I	41	42
Evre II	17	21.5
Evre III	19	24
Evre IVa	2	2.5
Toplam	79	100

Tablo III. Genel sağkalım

Evre	Frekans	Yüzde
Sağ	74	93.7
Ölü	5	6.3
Toplam	79	100

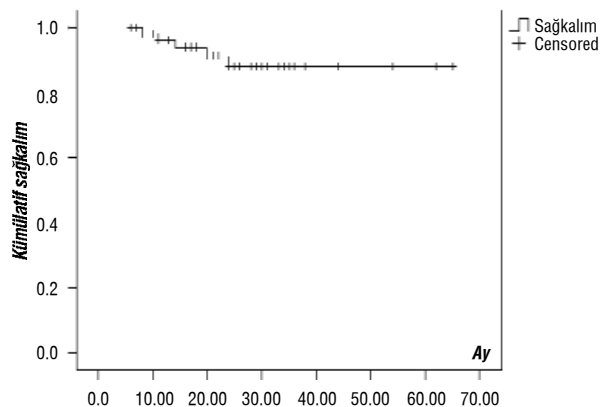
Olguların "Endometrial Carcinoma International Federation of Gynecology and Obstetrics" (FIGO) evreleme sistemine göre⁽¹⁾ dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir. On iki olguda (%15.2) miyometriyal invazyon derinliği %50'nin altında, 62 olguda (78.5) %50'nin üstündedir. Beş olguda miyometriyal invazyon derinliği belirtilmemiştir. Lenf nodu tutulumu 14 olguda (%17) vardır. Parametriyal tutulum 4 olguda (%5) vardır. Batın yıkama sıvısı 9 olguda (%11.3) pozitif olarak değerlendirilmiştir. Stromal invazyon 18 olguda (%22.8) bulunmaktadır.

Kliniğimizde eksternal radyoterapi, Co-60 veya lineer akseleratör teleterapi cihazı ile ön-arka 2 alan veya 4 alan *box* tekniği kullanılarak, 180-200 cGy günlük fraksiyonlarla, total 4000-5040 cGy dozlar da uygulanmıştır. Eksternal radyoterapi sonrası tüm olgulara, Cs-137 kaynağı bulunan Cuirtron (CIS Bio International, Fransa) cihazı ile 0.5 cm referans izodozuna, 76 olguda 2000 cGy, 3 olguda 3000 cGy intrakaviter brakiterapi uygulanmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda olguların takip süresi 6-69 ay arasındadır. Ortalama takip süresi 19 aydır. Beş yıllık sağ kalım yaklaşık %93.7 olarak bulunmuştur. Sağkalım analizi Tablo III'de gösterilmiştir. Olguların 3'ü hastalığından dolayı, 1 olgu meme kanseri nedeniyle, 1 olgu ise beyin kanaması nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Olguların 74 tanesi halen yaşamaktadır. Yaşayan olguların 3 tanesinde nüks izlenmiştir. Uzak metastaz, çalışma süresince saptanmamıştır.

Tablo IV, yaşa göre sağ kalım analizini göstermektedir. Sağkalıma üç yıllık olarak bakıldığında 60 yaşın altında %95.5 iken, 60 yaş ve üzerinde üç yıllık sağkalım %80.8 olarak bulunmuştur ($p=0.212$).



Şekil I. Sağkalım eğrisi.

Tablo IV. Yaşa göre sağkalım

Yaş	Sağ	Ölü	Toplam
60 yaş altı	35	1	36
60 yaş üstü	39	4	43

Tablo V. Evreye göre sağ kalım

Patolojik evre	Sağ	Ölü	Toplam
Ib	16	1	17
Ic	22	2	24
IIa	8	-	8
IIb	9	-	9
IIIa	8	-	8
IIIb	3	-	3
IIIc	7	1	8
IVa	1	1	2
Toplam	74	5	79

Evrelere göre sağkalım analizi Tablo V'te gösterilmektedir. Evre I-II'de üç yıllık yaşam %94.7 iken evre III-IV bir grup olarak alındığında, yaklaşık üç yıllık yaşam %90.4 olarak bulunmuştur. İlgili sağkalım eğrileri Şekil I-II-III'te gösterilmiştir.

Pelvik ışınlamanın yol açtığı geç komplikasyonlar yaklaşık %10 oranında görülmüştür. Takiplerimizde geç komplikasyon olarak, 7 olguda (%8.8) vajinal stenoz, 8 olguda (%10.1) gastrointestinal, 1 olguda (%1.2) ise üriner sisteme ait sorunlar saptanmıştır.

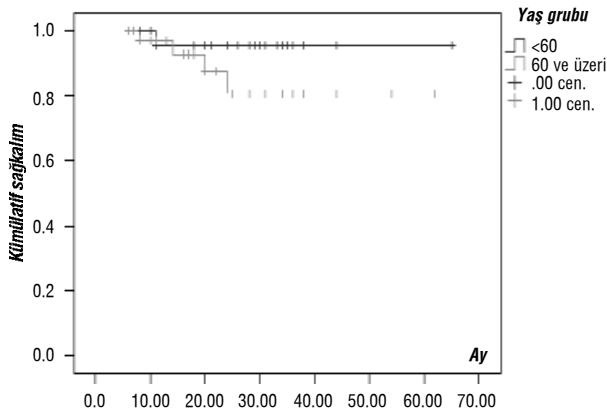
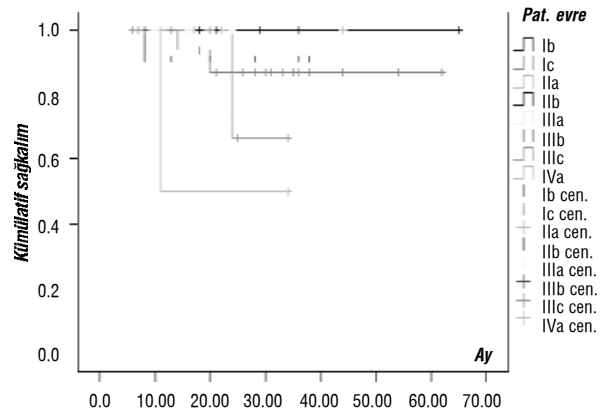
TARTIŞMA

Endometriyum karsinomlu olguların %75 ile %80'inde en sık rastlanılan tip endometrioid adenokarsinomdur.^[1,2] Bizim çalışmamızda da endometrioid adenokarsinom en sık gözlenen histolojik tip olmuştur.

Olgularımızın çoğunluğunun postmenapozal dönemde olması (%91.1) çalışmalarla uyumludur.^[1-3,4] Hipertansiyon ve diyabet anamnezleri veri yetersizliği dolayısıyla ile anlamlı sonuç vermemiştir.

Erken evre, endometriyal kanser denildiğinde uterus sınırlı tümör olguları kastedilir. Düşük risk grubu olan endometriyum kanserli hastalar genellikle sadece cerrahi ile tedavi edilebilirler. Grad 1 ve grad 2, korpusun 2/3 üst kısmında lokalize, peritoneal sitolojisi negatif, lenfovasküler invazyonu olmayan, %50'den az miyometriyal invazyonu olan hastalarda yalnızca TAH + BSO yapılabilir. Eğer medikal ve teknik kontraendikasyon yoksa bu özellikler dışındaki tüm olgulara TAH + BSO + bilateral pelvik lenf nodu örnekleme + paraaortik lenf nodu örnekleme + periton sitolojisi yapılmalıdır.^[5,6] Lenf nodu örneklemesinin dayandığı temel çalışma GOG33'tür. Bu çalışmada, yüksek gradlı ve derin miyometriyal invazyon gösteren olgularda pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı görülme olasılığı daha yüksek bulunmuştur.^[5] Çalışmamızdaki olguların çoğu evre I olup, sıklıkla TAH + BSO uygulanmıştır.

FIGO rehberine göre olgular sıklıkla cerrahi olarak evrelendirilir.^[1] Bu sayede birçok prognostik faktörün belirlenmesi sağlanmıştır. Endometriyum karsinomunda en belirgin prognostik faktör klinik veya patolojik evredir. Tümörün histolojik gradı, miyometriyal invazyon derinliği ve lenf nodu tutulum insidansının da prognoz üzerine etkisi gösterilmiştir.^[4,7] Hastalığın yayılma şekli kısmen gradına bağlıdır. İyi diferansiye tümörlerde miyometriyal invaz-

**Şekil II.** Sağkalım eğrisi.**Şekil III.** Sağkalım eğrisi.

yon daha yüzeysel iken, kötü diferansiye tümörlerde sıklıkla derin miyometriyal invazyon görülür. Diferansiyasyondan bağımsız olarak miyometriyal invazyon derecesi, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazın belirleyicisidir.^[8] Ancak nodal hastalığın belirlenmesinde miyometriyal tutulumun derinliği tek başına yeterli gösterge değildir.

Paraaortik lenf nodu metastazı bulunan hastaların %95'inde pozitif pelvik lenf nodu, karın içi metastazlar veya 1/3 dış miyometriyal invazyon mevcuttur.^[9] Nodların durumunu doğru olarak belirleyen tek yöntem lenf nodu biyopsisidir. Endometriyum kanseri esas olarak pelvik ve paraaortik lenf nodlarına yayılır. Uzak organ metastazı olarak en sık akciğer, inguinal ve supraklaviküler nodlar, karaciğer, kemik ve beyin tutulumu görülür.^[1,2]

Yaş, endometriyum kanserinde prognostik bir faktördür. Tanı anında yaşı ileri olanlarda miyometriyal tutulum ve ileri evrede yakalanma şansı daha fazla olup beş yıllık yaşam oranı daha düşüktür.^[10-14] Çalışmamızda 60 yaş altındaki olgularda yaşam süresi daha uzun bulunmuştur.

FIGO'nun klinik evrelemesi ile sağkalım arasında direkt ilişki mevcuttur. Evre arttıkça sağkalım düşmektedir. Çalışmamızda üç yıllık sağkalıma baktığımızda evre arttıkça sağ kalımın düştüğü görülmüştür.

Hastalığın nodal ve uterus dışına yayılımını belirleyici bir diğer prognostik faktör lenfo-vasküler aralık tutulumudur.^[15] Bu faktör patoloji raporundaki yeterli veri nedeniyle bizim çalışmamızda değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda evre ve histopatolojik faktörler göz önüne alındığında, hayatını kaybeden hastalardan 2 olguda histopatoloji *clear cell* karsinom, 1 olguda papiller tipte adenokarsinom, 2 olguda adenokarsinom olarak saptanmıştır. Üç olgu evre 3 ve üzerindedir. Olguların 5'inde miyometriyal invazyon %50'nin üzerindedir. Olguların 5'inin 3'ünde grad belirlenmiş olup 2'si grad 2, 1'i grad 3'dür. Pozitif lenf nodu saptanan olgu sayısı 3'dür. Sonuç olarak ileri evre ve histopatolojinin prognoz üzerindeki olumsuz etkileri, literatürü desteklemektedir.^[1,2,5,7,11]

Endometriyum kanserlerinde radyoterapi eksternal, intrakaviter ve kombine olmak üzere çok farklı şekillerde uygulanabilir. Yapılan çalışmalara göre, orta ve yüksek riskli hastalarda radyoterapinin eklen-

mesiyle %10-15 olan vajinal yineleme oranları %5'lerin altına düşmüştür.^[3,5,6,10,11,13]

Güncellenmiş sonuçları yayınlanan PORTEC çalışmasında, evre 1B grad 2-3, 1C grad 1-2 715 hasta çalışmaya alınmış, TAH + BSO sonrası izlem veya eksternal pelvik radyoterapi kollarına randomize edilmiştir. Yetmiş üç aylık takip sonucunda, lokal bölgesel nüks oranları, izlem kolunda %15 iken, radyoterapi kolunda %4 olarak bulunmuştur (p<0.001). İzlem kolundaki nükslerin %78'i vajinada, %28'i pelvik olarak görülmüştür. Radyoterapi kolunda grad 3-4 komplikasyon oranı %3 olarak bildirilmiştir ve kabul edilebilir düzeydedir. Vajina nükslerinin kurtarma oranı %90 olmasına rağmen, genel sağkalım %73'de kalmıştır.^[3] Bu sonuç nüks izin vermeden radyoterapi uygulanmasının gerekliliğini göstermektedir.

Ameliyat sonrası radyoterapi konusunda önemli bir diğer çalışma GOG99 çalışmasıdır. Bu çalışmada 392 evre IB, IC, okkült evre II hasta değerlendirilmiştir. Hastalar tam cerrahi evreleme sonrası 50 Gy pelvik radyoterapi ve izlem kollarına randomize edilmiştir. Altmış dokuz ay izlem sonrasında, lokal nüks radyoterapi kolunda %3, izlem kolunda %12 olarak rapor edilmiştir (p=0.004). Bu çalışma da istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen genel sağkalım radyoterapi kolunda daha iyi bulunmuştur (4 yılda %92 ve %86, p=0.559).^[10]

Bir başka çalışmada erken evre, yüksek grad ve derin miyometriyal invazyonu olan tümörlerde pelvis bölgesine yönelik radyoterapinin, pelvik yinelemeyi %29 oranında azalttığı bulunmuştur.^[16]

Çalışmamızdaki lokal nüks oranı (%3.5) olarak bulunmuştur ve literatürle uyumludur.^[3,6,10]

Yüksek riskli ileri evre endometriyum kanserinde cerrahi sonrası eksternal pelvik radyoterapi +/- *vagina cuff* brakiterapi ve kemoterapi uygulanabilir.^[5]

GOG122 çalışmasında, 422 evre 3-4 ve rezidüsü 2 cm'nin altında olan hastalarda tüm karın radyoterapi ile yalnız kemoterapi (sisplatin + doksorubisin) kolları karşılaştırılmıştır. Elli iki aylık medyan izlem sonrası hastaliksız sağkalım, kemoterapi kolunda %59, radyoterapi kolunda ise %46 olarak bildirilmiştir (p<0.01). İki yıllık sağkalım ise kemoterapi kolunda %70, radyoterapi kolunda %59 bulunmuştur (p<0.01).^[17,18]

İleri evrede kemoterapi ve radyoterapi ile ilgili GOG9907, GOG9908, GOG184, RTOG çalışmaları bulunmaktadır.^[5]

Radyoterapi endometriyum kanserlerinin tedavisinde çok eskiden beri kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. Cerrahi öncesi, sonrası veya cerrahi uygulanamayan hastalarda tek başına kullanılabilir. Günümüzde radyoterapi endometriyum karsinomunda lokal ve bölgesel kontrolü artırmak amacıyla ameliyat sonrasında uygulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Glassburn JR, Luther WB, Perry WG. Endometrium. In: Perez CA, Brody LW, Hal Perin EC, Schmidt-Ulich RK, editors. Principles and practice of radiation oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2004. p. 1916-30.
2. Barillot I, Maingon P. Endometrial carcinoma: which radiotherapy for which patient? *Cancer Radiother* 2003;7 Suppl 1:1s-7s.
3. Creutzberg CL van Putten WL, Koper PC, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003;89:2001-209.
4. Grigsby PW, Perez CA, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE. Stage II carcinoma of the endometrium: results of therapy and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(11):1915-23.
5. Shaeffer DT, Randall ME. Adjuvant radiotherapy in endometrial carcinoma. *Oncologist* 2005;10(8):623-31.
6. 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;182(6):1506-19.
7. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, et al. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(5):905-11.
8. Hendrickson M, Ross J, Eifel PJ, Cox RS, Martinez A, Kempson R. Adenocarcinoma of the endometrium: analysis of 256 cases with carcinoma limited to the uterine corpus. *Pathology review and analysis of prognostic variables. Gynecol Oncol* 1982;13(3):373-92.
9. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. 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;40(1):55-65.
10. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):744-51.
11. 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;56(4):419-27.
12. Cheon HK. Prognosis of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1969;34(5):680-4.
13. Jones HW III. Treatment of adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol Surv* 1975;30(3):147-69.
14. Sall S, Sonnenblick B, Stone ML. Factors affecting survival of patients with endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107(1):116-23.
15. Hanson MB, van Nagell JR Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985;55(8):1753-7.
16. Carey MS, O'Connell GJ, Johanson CR, Goodyear MD, Murphy KJ, Daya DM, et al. Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1995;57(2):138-44.
17. Randall ME, Brunetto G, Muss H, Mannel RS, Spirtos N, Jeffrey F, et al. Whole abdominal radiotherapy versus combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:(abstr 3).
18. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54(1):8-29.