

Endometrium Kanseri

Ertuğrul Şen¹

Özet

Endometrium kanseri dünya çapında öncelikle postmenapozal kadınları etkileyen en sık jinekolojik malignitedir. Gelişmiş ülkelerdeki yıllık insidansı 100.000 kadında 15-25 arasında değişmektedir ve her yıl yaklaşık olarak 8600 yeni tanı konulmaktadır. Erken bulgu verir. Endometrium kanserlerinin %95'i 40 yaşının üzerinde %75'i postmenapozal %25'i premenapozal dönemde görülür. Cerrahi olarak evrelemesi yapılır 2009 yılında FIGO evreleme sistemi güncellenmiştir. Endometrium kanseri için birincil tedavi peritoneal lavaj ile örneklem yapılması total abdominal histerektomi bilateral salphingooferektomiye ilave olarak pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve omental örnekleme yapılmasıdır. Hastaların ortalama %75-80'i FIGO (uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu) evre 1 hastalık ile hekime başvurur en sık semptom kanamadır bu hastaların ortalama 5 yıllık sağkalımları %80-90 arasındadır ve nüks oranı ise %4 -8 arasındadır.

Endometrium kanseri kadınlar arasında en sık görülen dördüncü malignitedir. Malignite nedenli ölümlerde ise 7. sıradadır ve gelişmiş ülkelerde en yaygın saptanan jinekolojik kanserdir. Endüstriyel ülkelerde yaşayan kadınlar hayatları boyunca %3 endometrium kanseri gelişme riskine sahiptir. Endometrium kanseri özellikle postmenapozal kadınların hastalığıdır ve median saptanma yaşı 60'tır. 45 yaşın altındaki kadınlarda da da görülmekle birlikte oldukça nadirdir.(1)

Endometrium kanseri gelişimi için primer risk faktörü karşılanmamış endojen veya eksojen östrojene maruziyetin olmasıdır(2). Endometrium kanseri gelişimi için risk faktörleri,genetik faktörler, diabetes mellitus, erken menarş, geç menapoz , nulliparite, obezite , polikistik over sendromu,ileri yaş , tamoksifen kullanımı, obezite ve ileri yaştan oluşmaktadır.Riski en fazla artıran faktör ise endometrial hiperplazinin bulunmasıdır.(3) Endometrium kanser sıklığı ortalama yaşam süresinin artışı ve dünya genelinde Body mass index artışı nedeniyle artmaya devam etmektedir. En sık semptomu anormal

1 Erciyes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, drertugrulsen@gmail.com, Orcid: 0000-0002-8077-8853

uterin kanama olması nedeniyle tanı konulması daha erken evrelerde olabilmektedir. Kadınların çoğunda temel tedavi histerektomi ile birlikte bilateral salpingooferektomi (BSO) ve evreleme lenfadenektomisidir. Endometrium kanserinde hastalığın evresi ve histolojisi (alt tip ve grade) prognozu belirler. Prognoza etki eden faktörler arasında ise yaş, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), tümör boyutu, myometrial invazyon, lenf nodu tutulumu, servikal ve adneksiyal tutulum, negatif hormon reseptör ekspresyonu ve DNA plöidi/proliferatif indeksi yer alır.(4) Hastaların dörtte üçü yalnızca cerrahi ile tedavi edilebileceği evre I hastalığa sahiptir. Erken evre endometrial kanserde sağkalım oranı yüksektir. Endometrium kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık %54'lük bölümü Evre III ve IV olgularda olmaktadır. İleri evrede endometrium kanseri tüm olguların ancak %14'lük bölümünü oluşturmaktadır (5). İleri evrede tanı konulan hastalarda tedaviye postoperatif kemoterapi, radyoterapi ihtiyacı doğabilir(6) .

İleri evre endometrium kanseri saptanan olgularda adjuvan tedavi uygulanmadığında %10'dan fazla nüks gelişir ve ileri evredeki endometrial kanser olgularının bazılarında sağkalım 5 yıldan daha azdır (7).

Endometrium Kanserinde histolojik sınıflandırma

Histolojik tip	Ortalama oran
ENDOMETRİOİD	%75-80
Seröz	%6-8
Berrak hücreli	%2-5
karsinosarkom	%3-5
Müsinöz	%1-2
Undiferansiye	%1

Endometrium kanserinde klinik sınıflandırma

1983 yılında Bokhman tarafından endometrial kanser (EC) iki gruba ayrılır. EC tip I ve tip II olmak üzere 2 histolojik prototipten oluşur, tip I endometrioid karsinom ve tip II seröz ve berrak hücreli karsinomdur.(8)

Tip I Endometrioid karsinomlar

Tanı koyulan endometrial kanserlerin %75'inden fazlası bu tiptedir. Çoğu vaka düşük grade'lidir ve tanı anında uterusta sınırlıdır, nadiren uzak metastaz gösterirler. İyi-orta derecede diferansiye hücreler ile karakterizedir. Prekürsör lezyonu; atipili endometrial hiperplazidir (endometrial intraepi-

telyal neoplazi). Karşılanmamış östrojene uzun süre maruz kalmakla ilişkilidir. Östrojen endometriumun proliferasyonuna neden olarak endometrial hiperplazi ve takibinde adenokarsinomlara yol açar (9). Endometrioid karsinomlar en sık postmenopozal kadınlarda görülür. Kronik anovülasyon, polikistik over sendromu, obezitesi olan premenopozal kadınlarda da ortaya çıkabilir. Endometrioid tipte genellikle progesteron reseptörü pozitif olduğundan, progesteron tedavisi seçilmiş endometrial kanserli kadınlarda kullanılabilir (10).

Mikrosatellit instabilitesi, KRAS, β -katenin ve PTEN mutasyonları, özellikle MSH-6 başta olmak üzere DNA mismatch repair genlerindeki defektler hem endometrial hiperplazi hem de endometrioid karsinomlarda en sık tanımlanan genetik anomalilerdir (11). Ayrıca bu neoplazmlarda ARID1A, PIK3CA gibi birçok farklı genetik değişiklik de tanımlanmıştır (12).

Tip II non- endometrioid karsinomlar

Seröz, berrak hücreli karsinomlar ve karsinosarkomları içerir. Postmenopozal, yaşlı kadınların atrofik endometriumda veya endometrial polipte ortaya çıkar, obezite ile ilişkili değildir (13). Uzak metastaz ve kötü prognoz riski yüksek olan yüksek gradeli tümörlerdir. Kötü diferansiye veya undiferansiye hücreler ile karakterizedir. Genellikle ileri evrede tanı alırlar. Nüks ve uzak metastaz oranı yüksektir. Prekürsör lezyonu; endometrial intraepitelyal karsinomdur. Yüksek oranda Ki67 proliferasyonu ve p53 mutasyonu, non-diploid karyotip ve HER-2/neu overekspresyonu ile ilişkilidir (14)

<i>Endometrium kanseri</i>	<i>Tip I</i>	<i>Tip II</i>
<i>İnsidans</i>	Daha sık	Daha az
<i>Histoloji</i>	endometrioid	Seröz berrak hücreli
<i>Yaş</i>	Premenapozal hastalar	İleri yaş
<i>Prognoz</i>	iyi	Kötü
<i>Reseptör durumu</i>	ER (+) PR (+) östrojen bağımlı	ER(-) PR(-) östrojen bağımsız
<i>Genomik stabilite</i>	Mikrosatellit instabilite, diploid tümör	anöploidi
<i>İlişkili Genler</i>	KRAS, β catenin, PTEN	P53, HER 2 neu, P16

Endometrium Kanserinde Tanı

Endometrium kanserinde tarama yöntemi yoktur. Anormal uterin kanama, endometrial kanserin primer semptomudur. Menoraji, metroraji öyküsü olan 40 yaş üzeri, obez, risk faktörleri tarifleyen hastalar endometrium kanseri yönünden araştırılmalı , hastalardan endometrial biyopsi alınmalıdır. (15) Endometrial biyopsi poliklinik şartlarına alınabilir mevcut patoloji

hastanın şikayeti ile uyumlu değil ise histereskopi yardımı ile biyopsi alınması önerilir.(16) Smear sonucu AGC (atipik glandüler hücreler) saptanan hastalardanda 35yaş üzerinde ise endometrial biyopsi alınması önerilir.(17)

Endometrium Kanserinde Evre

1988'de FIGO(Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) Jinekolojik Onkoloji Komitesi tarafından endometrial kanser evrelemesi klinik evrelemeden cerrahiye değiştirildi. 2009 yılında, evreleme yeniden düzenlendi

EVRE 1A	UTERUS İÇ ½ DE
EVRE 1B	UTERUS DIŞ ½ DE
EVRE 2	SERVİKAL STROMAL TUTULUM (GLANDÜLER TUTULUM DAHİL DEĞİL)
EVRE 3A	UTERİN SEROZAYI AŞMIŞ TÜMÖR VE VEYA TÜPLER VE ADNEKSLERİN İNVAZYONU
EVRE 3B	VAJEN VE VEYA PARAMETRİAL TUTULUM
EVRE C1	PELVİK LENF NODU TUTULUMU
EVRE C2	PARAAORTİK LENF NODU TUTULUMU
EVRE 4 A	REKTUM / MESANE MUKOZA TUTULUMU
EVRE 4 B	UZAK ORGAN METASTAZI

Endometrium Kanserinde Tedavi

Endometrium kanserinin primer tedavi yöntemi cerrahidir ve cerrahi laparoskopik laparotomik vajinal cerrahi olarak uygulanabilir. Endometrium kanseri için birincil tedavi peritoneal lavaj ile örneklem yapılması total abdominal histerektomi bilateral salphingoofektomiye ilave olarak pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve omental örnekleme yapılmasıdır.(18) Mikro-metastaz içerebileceğinden tüpler ve overler normal görünse bile adneksiyal yapıların çıkarılması önerilir. (19)Erken evre hastalığı olan premenopozal kadınlarda, overlerin korunması düşünülebilir (20). Omentum, karaciğer, peritoneal yüzeylerve adneksiyal yüzeyler herhangi bir olası metastaz için incelenmeli ve palpe edilmelidir. Metastaz varlığında şüpheli dokudan biyopsi alınmalı ve metastazlar mümkün olan her yerden çıkarılmalıdır. Omentektomi genellikle şeffaf hücreli, seröz ve bazen karsinosarkom histolojileri için dahil edilir.(21)

Tedavide hastanın postoperatif patoloji sonucuna göre adjuvan kemoterapi ve radyoterapi eklenebilir.Erken evre düşük gradeli tümörlerin tedavisinde adjuvan kemoterapi veya radyoterapi kullanılmasına gerek yoktur.

Adjuvan tedavide NCCM Guideline

Evre IA G1 LVAİ negatif Evre IA G2 LVAİ negatif	Gözlem 60 yaş ve üzeri hastalara vajinal brakiterapi tercihi sunulur
Evre IA G1 LVAİ pozitif Evre IA G2 LVAİ pozitif	Vajinal brakiterapi
Evre IA , G3	Vajinal brakiterapi Myometrial invazyon saptanmazsa gözlem seçenek olabilir Yüksek-orta risk faktörleri varlığında eksternal RT verilebilir
Evre IB , G1	Vajinal brakiterapi Adverse risk faktörleri yoksa gözlem seçenek olabilir

Evre IB , G2	Vajinal brakiterapi Adverse risk faktörleri yoksa gözlem seçenek olabilir Yüksek-orta risk faktörleri varlığında eksternal RT verilebilir
Evre IB , G3	Eksternal RT ve/veya Vajinal Brakiterapi +/- sistemik tedavi
Evre II , G1-3	Eksternal RT (tercihen) ve/veya Vajinal Brakiterapi +/- sistemik tedavi
Evre III- IV	sistemik tedavi +/- Eksternal RT +/- Vajinal Brakiterapi

Adverse risk faktörleri: 60yaş ve üzeri , LVAİ + ve dış ½ invazyonu

Yüksek –orta risk faktörleri: 50-69 yaş arası 2 adverse risk faktörü varlığı
50yaş altı 3 adverse risk faktörü bulunması

Cerrahiye uygun olmayan hastalarda pelvik RT ve/veya brakiterapi tercih edilir. Seçilmiş hastalarda hormon tedavisi de kullanılabilir.

Endometrium Kanserinde Takip

İlk yıl her 3 ayda bir ikinci yılda her 4 ayda bir ve sonraki 3 yıl boyunca her altı ayda bir hastalar muayene edilir. Her 12 ayda bir akciğer grafisi çekilmeli vajen kaf smeari düzenli olarak alınmalıdır. Şüpheli bir durumda PET/CT çekilmesi önerilir.(22)

Endometrium Kanserinde Nüks

Evre I ve II hastalarda ortalama nüks riski %15 iken evre III ve IV hastalarda nüks riski %50 lere kadar çıktığı gösterilen çalışmalar mevcuttur (23). Tüm nükslerin %50 si ilk iki yılda %75 ise ilk 3 yılda ortaya çıkmaktadır (24). En sık ortaya çıkan şikayet kanama sonrasında da ağrıdır fakat hastaların üçte biri asemptomatiktir.(25)Nükslerin yarısından fazlası pelviste ve özellikle vajen kafında gelişir.

Kaynakça

- 1- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2011 Mar;61(2):69–90.)
- 2- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–403.
- 3- Huang GS, Gebb JS, Einstein MH, Shahabi S, Novetsky AP, Goldberg GL. Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:243.e1–5. Leitaó MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;113:105–8.
- 4- Creasman, W. T., Morrow, C. P., Bundy, B. N., Homesley, H. D., Graham, J. E., & Heller, P. B. (1987). Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, 60(8 Suppl), 2035–2041. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19901015\)60:8+<2035::aid-cnrc2820601515>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19901015)60:8+<2035::aid-cnrc2820601515>3.0.co;2-8).
- 5- Behbakht, K., Yordan, E. L., Casey, C., DeGeest, K., Massad, L. S., Kirschner, C. V., & Wilbanks, G. D. (1994). Prognostic indicators of survival in advanced endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 55(3 Pt 1), 363–367. <https://doi.org/10.1006/gyno.1994.1307>
- 6- Mundt AJ, Falk SJ. Overview of Endometrial Carcinoma. UpToDate [Internet]. 2019;1–13.
- 7- Huvila J, Laajala TD, Edqvist PH, et al. Combined ASRGL1 and p53 immunohistochemistry as an independent predictor of survival in endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2018; 149(1): 173–180, doi: 10.1016/j.ygyno.2018.02.016, indexed in Pubmed: 29486992
- 8- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10–7.
- 9- Shapiro, S., Kelly, J. P., Rosenberg, L., Kaufman, D. W., Helmrich, S. P., Rosenshein, N. B., Lewis, J. L., Jr, Knapp, R. C., Stolley, P. D., & Schottenfeld, D. (1985). Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *The New England journal of medicine*, 313(16), 969–972. <https://doi.org/10.1056/NEJM198510173131601>.
- 10- Soliman, P. T., Wu, D., Tortolero-Luna, G., Schmeler, K. M., Slomovitz, B. M., Bray, M. S., Gershenson, D. M., & Lu, K. H. (2006). Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer*, 106(11), 2376–2381. <https://doi.org/10.1002/cncr.21866>.

- 11- Hecht, J. L., & Mutter, G. L. (2006). Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(29), 4783–4791. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7173>.
- 12- Murali, R., Soslow, R. A., & Weigelt, B. (2014). Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet. Oncology*, 15(7), e268–e278. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70591-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70591-6). Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Frigerio L, et al. Management of endometrial cancer: issues and controversies. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016;37:6–12.
- 13- Brinton, L. A., Felix, A. S., McMeekin, D. S., Creasman, W. T., Sherman, M. E., Mutch, D., Cohn, D. E., Walker, J. L., Moore, R. G., Downs, L. S., Soslow, R. A., & Zaino, R. (2013). Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecologic oncology*, 129(2), 277–284. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.02.023>.
- 14- Colombo, N., Preti, E., Landoni, F., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C., Sessa, C., & ESMO Guidelines Working Group (2013). Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24 Suppl 6, vi33–vi38. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt353>.)
- 15- Baek MH, Park YR, Suh DS, Lee SW, Park JY, Kim D, et al. Reliability of tumour grade 1 and endometrioid cell type on preoperative endometrial biopsy. *J Obstet Gynaecol* 2015;35: 79–81.
- 16- Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The Accuracy of Endometrial Sampling in the Diagnosis of Patients with Endometrial Carcinoma and Hyperplasia : a Meta-analysis. *Cancer* [Internet]. 2000 Oct 15;89(8):1765–72.
- 17- Mitchard J, Hirschowitz L. Concordance of FIGO grade of endometrial adenocarcinomas in biopsy and hysterectomy specimens. *Histopathology* 2003;42:372–8.
- 18- Buranawattanachoke S, Leelahakorn S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Khunnarong J. Comparison between clinical and surgical staging for endometrial cancer in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:685–90.
- 19- Batista TP, Cavalcanti CL, Tejo AA, Bezerra AL. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:1367–71
- 20- Gonthier, C., Trefoux-Bourdet, A., & Koskas, M. (2017). Impact of Conservative Managements in Young Women With Grade 2 or 3 Endometrial Adenocarcinoma Confined to the Endometrium. *Internation-*

al journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society, 27(3), 493–499. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000895>.

- 21- Cirisano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, et al. Epidemiologic and surgicopathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74:385–94.
- 22- Petersen RW, Quinlivan JA, Casper GR, Nicklin JL. Endometrial adenocarcinoma—presenting pathology is a poor guide to surgical management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40: 191–4.
- 23- Larson DM, Johnson KK, Broste SK, Krawisz BR, Kresl JJ. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1995;86:38–42.
- 24- Tanaka T, Terai Y, Ono YJ, Fujiwara S, Tanaka Y, Sasaki H, et al. Preoperative MRI and intraoperative frozen section diagnosis of myometrial invasion in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:879–83.
- 25- Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer* 2006;94:642–6.