

## BÖLÜM 10

# ENDOMETRİUM KANSERİNDE FERTİLİTE KORUYUCU TEDAVİ

Ferah KAZANCI <sup>1</sup>

### GİRİŞ

Endometrium kanseri (EC) yılda 66,200 yeni vaka ve 13,030 ölüm ile, tüm kanserler arasında 4. en sık (%7) izlenen kanserdir. Jinekolojik kanserler arasında en sık izlenen malignite olup, kansere bağlı ölümlerde 6. sırada yer almaktadır (1). EC insidansı, son yıllarda beklenen yaşam süresinin uzaması, obezite, metabolik sendrom gibi nedenlerden dolayı belirgin şekilde artış göstermektedir (2). EC'de yeni tanı alan olgu ve ölüm sayısında 2025 yılında sırasıyla %20.3 ve %17.4 oranlarında artış beklenmektedir (3). EC, postmenopozal dönemde en sık izlenir, ortalama tanı yaşı 60'tır fakat olguların ortalama %5'i 40 yaşından önce tanı alırlar. EC'de en yaygın risk faktörü, uzamış karşılanmamış östrojen maruziyetidir. İnfertilite, anovulatuvar sikluslar ve polikistik over sendromu gibi fertlilite sorunlarına neden olan durumlarda EC riski artmıştır. Düşük risk faktörleri ve erken evre olgularda prognoz çok iyi seyir gösterirken, yüksek riskli hastalarda cerrahi ve adjuvan tedavi( radyoterapi ve/veya kemoterapi) gerekmektedir (4). EC'de ; tümörün boyutu, grade, histolojik subtipi, myometrial invazyon derecesi, servikal stromal invazyon durumu, lenfovasküler alan invazyon varlığı ve lenf nodu tutulum gibi özellikler prognozu belirleyen belirteçlerdir. Cerrahi evreleme ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi sonucu EC de hastalar düşük, orta, orta-yüksek ve yüksek gruplar belirlenerek hastalığın yönetimi yapılmaktadır (5).

Kanser genom atlas projesi (TCGA), 2013 yılında EC'nin moleküler özelliklerine göre 4 alt gruba sınıflandırdı(6).

1. DNA polimeraz epsilon (POLE) exonucleas domain patolojik varyantlarının olduğu ultramutasyona uğramış grup (%7); Bu olguların çoğunlukla erken evre, grade3, tümör infiltrate lenfosit (TILs) ve peritümöral lenfositlerden zengin, adjuvan tedaviden bağımsız prognozları iyidir.

<sup>1</sup> Op. Dr., Necip Fazı Şehir Hastanesi, Kadın Doğum Ek Binası, ferahkazanci@hotmail.com

2. Mikrosatellit instabilite (MSI) ile karakterize hipermutasyona uğramış grup(%28); MMR proteinlerinin (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) bir veya daha fazlasının nükleer ekspresyonun kaybı vardır. Bu grup tümörler, yüksek grade'li, endometrioid histolojide, ileri evrede, büyük tümör çaplı ve TILs'ler açısından zengin, immunoterapi açısından uygun, POLE-mutasyon grubuna göre prognozu kötüdür.
3. Copy- number low (CNL), düşük mutasyon yükü ile karakterize grup (%39); bu gruptaki tümörler grade1 ve 2 endometrioid tipte, düşük ve orta riskte kabul edilirler ve sıklıkla PTEN, PIK3CA, ARID1A,Wnt yolağını içeren mutasyonlara sahiptirler.
4. Copy-number high (CNH), çoğunluk ile p53 mutasyonu ile karakterize grup (%26); bu gruptaki tümörler yüksek gradeli, seröz histolojik tipte, somatik kopya sayılarının yüksekliği ile birlikte dirler.

TCGA çalışmasının sonuçlarının klinikte kullanılabilirliğini artırmak için yapılan Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE) çalışmasında immunohistokimyasal olarak mismatch repair (MMR) ve p53 proteinlerine ve exon dizileme yöntemi ile POLE exonuclease domain mutasyonu analiz edildi (7). MMR proteinlerinde eksiklik (MMR-d), POLE-EDMs mutasyonu, p53-w(wild tip), p53-abn(abnormal) olarak birbirinden çok farklı prognoza sahip 4 alt tip belirlendi (7). ProMise gruplarının histopatolojik özelliklerini ortaya koymaya çalışan 3 çalışmadan oluşan metaanalizde, grupların histopatolojik tip, grade, myometrial invazyon, LVSI ve ESG0- ESMO-ESTRO risk gruplarına göre özellikleri belirlendi. Metanalizde, bu belirlenen risk gruplarına göre tedavi edildiklerinde; özellikle POLE mutasyonu olan ve MMR-d gruplarda eksik veya fazla tedavi uygulanabileceği tespit edilerek, moleküler ve histopatolojik değerlendirmenin birlikte yapılması gerekliliği vurgulanmıştır (8). ESGO, ESMO ve ESTRO tarafından yapılan risk gruplarına moleküler parametrelerin eklendiği son sınıflandırma tablo 1'de sunulmuştur (5).

- Evre III–IVA POLE mut endometriyal karsinom ve evre I–IVA MMRd veya NSMP myometrial invazyonlu berrak hücreli karsinom için, bu hastaları moleküler sınıflandırmada prognostik bir risk grubuna ayırmak için yeterli veri mevcut değildir. Prospektif çalışmalar gereklidir.
- Çift moleküler sınıflandırması olanlar ESGO-ESTRO-ESP rehberlerine göre yönetilir(örneğin, hem POLEmut hem de p53abn'li hastalar POLEmut olarak yönetilmelidir).
- LVSI, lenfovasküler alan invazyonu; MMRd, mismatch repair yetersiz; NSMP, spesifik olmayan moleküler profil; p53abn, p53 anormal; POLEmut, polimeraz mutasyonlu.

Tablo 1. ESGO, ESMO ve ESTRO tarafından yapılan risk gruplarına moleküler parametrelerin eklendiği son sınıflandırma

Risk Grubu	Moleküler Sınıflandırma Bilinmiyor	Moleküler sınıflandırma Biliniyor
<b>Düşük</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evre IA endometroid+ düşük grade<sup>1</sup> + LVSI(-) veya fokal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• •Evre I-II POLE mutant endometrial karsinom ve rezidüel tümör yok</li> <li>• • Evre IA MMRd/NSMP endometrioid karsinom + düşük grade<sup>1</sup> + LVSI (-) veya fokal</li> </ul>
<b>Orta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evre IB endometrioid + düşük grade1 + LVSI (-) veya fokal</li> <li>• Evre IA endometrioid +yüksek grade1 + LVSI (-) veya fokal</li> <li>• Evre IA endometrioid olmayan (seröz, berrak hücreli, indiferansiye karsinom, karsinosarkom, mikst) miyometriyal invazyon (-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evre IB MMRd/NSMP endometrioid karsinom + düşük grade1 + LVSI (-) veya fokal</li> <li>• Evre IA MMRd/NSMP endometrioid karsinom + yüksek grade1 + LVSI (-) veya fokal</li> <li>• Evre IA p53abn ve/veya endometrioid olmayan (seröz, berrak hücreli, indiferansiye karsinom, karsinosarkom, mikst) miyometriyal invazyon(-)</li> </ul>
<b>Orta-yüksek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evre I endometrioid +LVSI(+) invazyon derinliği ve grade ne olursa olsun</li> <li>• Evre IB endometrioid yüksek dereceli1 + LVSI durumundan bağımsız olarak</li> <li>• Evre II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evre I MMRd/NSMP endometrioid karsinom + invazyon derinliği ve grade'den bağımsız olarak LVSI(+)</li> <li>• Evre IB MMRd/NSMP yüksek grade endometrioid karsinom + LVSI durumundan bağımsız olarak</li> <li>• Evre II MMRd/NSMP endometrioid karsinom</li> </ul>
<b>Yüksek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidüel hastalığı olmayan Evre III-IVA</li> <li>• Evre I-IVA endometrioid olmayan (seröz, berrak hücreli, indiferansiye karsinom, karsinosarkom, mikst) miyometriyal invazyon(+) ve rezidüel hastalık (-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evre III-IVA MMRd/NSMP endometrioid karsinom+ rezidüel hastalığı (-)</li> <li>• Evre I-IVA p53abn endometriyal karsinom miyometriyal invazyon (+), rezidüel hastalığı (-)</li> <li>• Evre I-IVA NSMP/MMRd seröz, indiferansiye karsinom, karsinosarkom, miyometriyal invazyon(+), rezidüel hastalık (-)</li> </ul>
<b>İleri metastatik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evre III-IVA, rezidüel hastalık(+)</li> <li>• Aşama IVB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herhangi bir moleküler tipte rezidüel hastalık(+) Evre III-IVA</li> <li>• Herhangi bir moleküler tipte Evre IVB</li> </ul>

<sup>1</sup>FIGO derecelendirmesine göre grade 1 ve derece 2 karsinomlar düşük dereceli ve grade 3 karsinomlar yüksek dereceli olarak kabul edilir.

Endometrium kanseri olgularında ana tedavi histerektomi (TH) + bilateral salpingooferektomi (BSO)+peritoneal sitoloji ve cerrahi evrelemedir. Cerrahi evreleme kararı, biyopsi materyalinin histopatolojisine, uterusun frozen kesiti incelenmesi sonucundaki myometrial invazyonun derecesine göre karar verilmektedir (2009 Revize FIGO Evrelemesi tablo 2’de sunulmuştur) (9). Grade III endometrioid tümörü, seröz, karsinosarkom, indifferansiye veya berrak hücreli histopatolojisine sahip tüm olgulara cerrahi evreleme yapılmalıdır. Minimal invaziv cerrahi evre I ve II hastalarda güvenli olup, özellikle intraoperatif tümör rüptürü veya morselasyondan kaçınılmalıdır (10). EC’li olgularda over kanseri insidansı fazla ( hem mikrometastaz hem de senkron tümör birlikteliğinden dolayı) olduğu için adneksler alınmalıdır. Over kanseri riski içeren aile öyküsü olan hastalarda overlerin korunması önerilmez (örn., BRCA mutasyon, Lynch sendromu vb.). Myometrial invazyon <%50 olan ve belirgin over veya diğer uterus dışı hastalığı olmayan düşük dereceli EC’li <45 yaşındaki premenopozal hastalarda overin korunması düşünülebilir (11). Overlerin korunduğu durumlarda salpenjektomi yapılmalıdır. Fertilitte isteği olanlarda, masif obezlerde, yüksek operasyon riski olanlarda ve çıkartılamayacak tümörü olanlarda primer cerrahi kontrendikedir.

**Tablo 2. 2009 Revize FIGO Evrelemesi 2. 2**

**Endometriyum kanserinde FİGO evrelemesi**

Evre I eE	Tümör korpusta sınırlı
IA	Miyometriyal invazyon yok veya Miyometriyal invazyon <%50
IB	Miyometriyal invazyon ≥%50
Evre II	Servikal stromal invazyon vardır ancak uterus dışında yayılım yoktur
Evre III	Lokal ve/veya bölgesel yayılım mevcuttur
IIIA	Uterin seroza ve/veya adnekslere invazyon
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı
IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı(pelvik lenf nodu ile beraber veya tek başına)
Evre IV	Mesane mukoza invazyonu ve/veya barsak mukoza invazyonu ve/veya uzak metastazlar
IVA	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu

Tüm evrelerde tümörün grade’i 1,2 veya 3 olabilir. Grade evreyi değiştirmez.

Endoservikal glanduler tutulum evre I olarak kabul edilir.

Pozitif peritoneal sitoloji evreyi değiştirmez.

2009 Revize FIGO Evrelemesi

**Fertilite koruyucu tedavi (FKT):** EC'nin insidansı nullipar ve fertilesini korumak isteyen 40 yaşının altında kadınlarda %3-14 arasında izlenmektedir (12). Genç popülasyonda EC daha çok erken evre ve düşük dereceli olduğundan prognoz iyi seyretmektedir. Bu grub hastalarda standart cerrahi tedavi( TH+BSO+ Pelvik yıkama±LND) oldukça etkili olmasına rağmen, fertilesini korumak isteyenler için kalıcı organ kaybına neden olduğu için konservatif tedaviler üzerine araştırmalar son zamanlarda artış göstermektedir (13).

Erken evre hastalığı olan seçilmiş genç kadınlarda FKT'nin düşünülebileceği konusunda anlaşmaya varılsa da, hedef hastalar, tedavi yöntemleri ve sürveyansa ilişkin kanıta dayalı fikir birliği veya kılavuzların olmaması nedeniyle bu durumu karmaşık hale getirmektedir. Fertilite koruyucu tedaviye aday olan hastalar uzmanlaşmış merkezlere sevk edilmelidir.

### **FKT'DE HASTA SEÇİM KRİTERLERİ**

FKT sadece atipili hiperplazi/ endometrial intraepitelyal neoplazi (AEH/EIN ) veya miyometriyal invazyon olmayan ve genetik risk faktörleri olmayan grade 1 endometrioid EC hastalarda düşünülmelidir( Tablo3'de EC'de FKT için hasta seçim kriterleri özetlenmiştir). AEH / EIN veya grade 1 endometrioid EC jinekolojik patolojide deneyimli bir patoloğ tarafından doğrulanmalıdır. Hastalar, FKT'nin standart bir tedavi olmadığı konusunda bilgilendirilmeli ve sadece şiddetle isteyen hastalar konservatif olarak tedavi edilmelidir. Seçilmiş hastalara genetik test ve danışmanlık yapılmalı ve Lynch Sendromu ve BRCA mutasyonu taşıyıcı hastalara FKT uygulanmamalıdır. Hastalar yakın takibi kabul etmeye istekli olmalı ve tedavinin başarısız olması durumunda ve/veya gebelik sonrasında gelecekte histerektomi yapılması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (14) (Tablo3). Yüksek dereceli endometrioid tip , seröz ve clear cell tip histolojiye sahip EC'li hastalara FKT önerilmemektedir.

**Tablo 3. Endometrium kanserinde FKT için hasta seçim kriterleri**

#### **Endometrium kanserinde fertilite koruyucu tedavi uygulanacak hastaların kriterleri**

Hasta yaşı $\leq$ 40
Fertilesinin korunmasına istekli olması
FKT'nin optimal tedavi olmadığı hakkında bilgilendirilmeli ve onamının alınması gerekir
Miyometriyal invazyonun olmaması
Grade 1 olgular
Normal CA 125 düzeyi

**Tablo 3. Devamı**

Overde başka bir patoloji olmaması
Ekstrauterin yayılım olmaması
Progesteron reseptörü (+) olması
Vücut kitle endeksinin yüksek olması
Lenfovasküler invazyonun olmaması
Hereditör hastalık öyküsü olmamalı(Lynch Sendromu, BRCA muatasyonu, vb)

### **FKT'DE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

Karşılanmamış östrojen EC'nin ana nedeni olduğundan, FKT'nin özü progesterin tedavisidir. Aslında, çeşitli progesterin dozları ve diğer ilaçlarla ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (15,16). Bununla birlikte, hangi ajanın, dozun veya tedavi süresinin en etkili olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Fertilite koruyucu progesteron tedavisine gereksinim duyma oranı popülasyon bazında çalışmada 0.3/100.00'dir. Progesteron; p27 ekspresyonunu artırarak ve siklin E-Cdk2 fonksiyonunu inhibe ederek antikanserojenik etki göstermektedir. FKT'lerin etkinliğini belirlemek için 2012'de 32 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizi yapıldı ve EC için FKT'nin %76.2'lik bir gerileme oranı ve %40.6'lık bir nüks oranı ile ilişkili olduğu bulundu (17). Medroksiprogesteron asetat(MPA) (400–600 mg/gün) veya megestrol asetat(MA) (160–320 mg/gün) önerilen tedavidir. MPA genellikle  $\geq 400$ mg/gün ve MA da  $< 200$ mg/gün doz şeklinde tedavide kullanılmıştır. Düşük ve yüksek doz progesteron kullanımının komplet remisyonda ve rekürrens oranında fark etmediği saptanmıştır. Komplet cevap almada ortalama tedavi süresi çalışmalara göre değişkenlik göstermektedir (Tablo4: Endometrial kanserde FKT'de oral progesterin tedavisi üzerine yapılan çalışmalar sunulmuştur). Progesterinlerin endometriyal kanser hücreleri üzerindeki etkisi, tedavinin başlamasından 10 hafta sonra ortaya çıktığı ve yanıt değerlendirmeden önce en az 12 haftalık başlangıç maruziyet süresine izin verilmesi gerektiği için, ilk patolojik yanıt için makul değerlendirme zamanı tedavinin başlamasından 3 ay sonradır. Tedavi başarısızlığı için belirlemek için en az 3 aylık tedavi süresi gerekir. Bu sürede hastalık ilerlerse kesin cerrahi tedavi yapılmalı. Median tedavi süresi 6ay'dır. Progesterin tedavisinden önce histeroskopik rezeksiyon yapılabilir. Park ve ark.'larının yaptığı retrospektif çalışmada; 148 hastanın 115'inin (%77.7) oral MPA veya MA ile komplet remisyona ulaştığını ve MPA'nın MA'dan daha düşük nüks riski ile ilişkili olduğu çalışmalarda saptanmıştır (OR, 0.44; %95 CI, 0.22– 0.88; p =0,021)(16,18).

**Tablo 4. Endometrial kanserde FKT'de oral progestin tedavisi üzerine yapılan çalışmalar**

Çalışma	Progestin	Tedavi süresi (ay)	Hst sayısı	Komplet rezeksiyon	Relaps	Median takib süresi(ay)
Ushijima ve ark(2007)(24)	MPA	<6-7	22	12(54.5)	2(16.7)	47.9
Eftekhar ve ark(2009)(26)	MA	6-12	21	18(85.7)	3(16.7)	42
Mao ve ark(2010)(27)	MPA/MA	3-9	6	4(66.7)	0	50
Shirali ve ark(2012)(28)	MA	1-43	16	10(62.5)	0	Bilinmiyor
Park ve ark(2013)(16)	MPA/MA	2-31	148	115(77.7)	35(30.4)	41
Wang ve ark(2014)(29)	MA	8-20	37	30(81.1)	15(50.0)	78.6
Chyagi-Hara ve ark (2015)(30)	MPA	3-6	16	11(68.8)	9(81.8)	45.5

Değerler sayı (%) olarak sunulmuştur.

CR, tam yanıt; RE, nüks; MPA, medroksiprogesteron asetat; MA, megestrol asetat.

Metformin, insülin direncinin üstesinden gelen tip 2 DM için en yaygın kullanılan biguanid dir. Aynı zamanda anti-neoplastik etkileri vardır ve diyabet hastalarında kanser riskini azaltır Metformin tarafından adipokinlerin salgılanmasının baskılanmaktadır. Endometrium kanseri olan obez genç kadınlar için umut verici bir sonuç sağlayıp, EC'li olgularda metformin + MA, MA monoterapisinden daha yüksek remisyon oranı sağladığı saptandı. MPA 400 mg / gün ve metformin (750-2.250 mg/gün) ile tedavi edilen 63 hastanın (42 EC'li, 21 AEH'li) 18 ay içinde komplet remisyon oranı % 97 ve 57.ayda vakaların sadece% 13'ünde nüks izlendi (19).

Gonadotropin salgılatıcı hormon analogları veya oral progestinlerle kombinasyon halinde levonorgestrel rahim içi araç( LNG-RIA) ile tedavi de kullanılmaktadır (Tablo5). AEH (%47) ve erken evre grade1(%28) / grade 2EC(%25) tanılı 46 olgu LNG-RIA ile tedavinin 6 aylık sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada, tedaviye genel yanıt oranı %75 ( %95 CI = 57-89) olarak saptandı. AEH'de yanıt oranı % 80 (% 95 CI = 52-96), grade 1 EC vakalarında % 67 (% 95 CI = 30-93) ve grade 2 EC vakalarında ise % 75 (%95 CI = 35-97)'dir. Patoloji örneğinde eksojen progesteron etkisinin olmaması ile LNG- RIA'ya yanıt verilmemesi arasındaki ilişkiye doğru bir eğilim vardı (p = 0.05). LNG-RIA'ya yanıt vermeyen

kadınlarda ortalama uterus çapı 1.3 cm daha büyük ( $p = 0.04$ ) olduğu izlendi. Kompleks atipik hiperplazi veya erken dereceli endometriyal kanserin konservatif tedavisi için LNG-RIA tedavisi, hastaların çoğunda normal histolojiye dönüşle sonuçlandı (20).

EC ve AEH'li 1038 hastada LNG-RIA± progestin veya tek başına LNG-RIA ile tedavilerin etkinliği ilgili karşılaştırmaların yapıldığı 7'si retrospektif 11'i prospektif çalışmadan oluşan metaanalizde; vakaların 809'una progestin, 170'ine LNG-RIA ve 58'ine progestin+ LNG-RIA uygulandı. Komplet remisyon (CR) oranı progestin alan grupta %72(%95 CI:%63-77), LNG-RIA grubunda CR %76(%95CI:%67-83) ve progestin+ LNG-RIA alan grupta ise %87(%95 CI:%75-93) idi. Gebelik oranı progestin alan grupta %34(%95 CI:%30-38) , LNG-RIA grubunda %18(%95CI:%7-37) ve progestin+ LNG-RIA alan grupta ise %40(%95 CI:%20-63) idi. Canlı doğum oranı progestin alan grupta %20, LNG-RIA grubunda %14 ve progestin+ LNG-RIA alan grupta ise %35 olarak saptandı. EC ve AEH'li hastalar için, LNG-RIA ± progestin veya tek başına LNG-RIA ile tedaviler iyi CR oranlarına ulaşabilmekte, ancak yalnızca LNG-RIA ile tedavi edilen hastalarda gebelik sonuçları daha kötü saptandı (21). Bu konuda kesin yorum yapabilmesi için daha fazla randomize kontrollü çalışma yapılması gerekmektedir.

**Tablo 5. Endometriyal kanserde FKT'de denenmiş çeşitli yöntemlerle ilgili çalışmalar**

Çalışma	Progestin dozu (mg/gün)	Hst sayısı	Komplet rezeksiyon	Relaps	Median takib süresi(ay)
Kimve ark(2013)(31)	MPA+LNG-RIA	16	14(87.5)	2(14.3)	31±11.8
Kimve ark(2019)(15)	MPA+LNG-RIA	35	13(37.1)	0	6
Mitsuhashi ve ark(2019) (19)	MPA+Metformin	42	40(95.2)	7(17.5)	57
Zhou ve ark(2017)(32)	GnRH agonist+ LNG-RIA	17	15(88.2)	1(6.7)	187
Zhang ve ark(2019)(33)	GnRH agonist+AI	6	6(100)	0	48
Choi ve ark(2013)(34)	Fotodinamik tedavi	16	12(75)	4(33.3)	78
Falcone ve ark(2015)(35)	H/S rezeksiyon+MA	28	25(89.3)	2(8)	92
Tock ve ark(2018)(36)	H/S rezeksiyon+ GnRH agonist	9	5(55.6)	1(20)	40.7

Değerler aksi belirtilmedikçe sayı (%) olarak verilmiştir. CR, tam yanıt; RE, nüks; MPA, medroksiprogesteron asetat; LNG-RIA, levonorgestrel-intrauterin sistem; GnRH, gonadotropin salgılatıcı hormon; MA, megestrol asetat, AI, aromataz inhibitörü.



## **FKT'DE TEDAVİ YANITI TAKİBİ**

Yanıtı değerlendirmek için 3-4 ayda bir histeroskopi (H/S) veya dilatasyon& küretaj (D&C) ile biyopsi ve 6 ayda bir görüntüleme yapılmalıdır. Ofis endometrial biyopsi ile %90 EC tanısı konulur, fakat grade 1 end ca ile atipik kompleks hiperplaziyi ayırımı yapmak zordur. Ofis endometrial biyopsi sonrası histerektomi materyalinde histolojik grade yükselme oranı %26 iken D&C materyalinde ise %10'dur. Terapötik etki, D&C ile endometrial kaviteden tümör temizlenme oranı daha yüksek olup, histerektomi materyalinde residue tümör oranı D&C'de %2 iken ofis endometrial. biyopside ise %11'dir. H/S, lezyonu görme imkanı olduğu için en doğru tanı yöntemidir fakat kullanılan sıvı distansiyon mediumların peritoneal yayılımı artırma konusu tartışmalar bulunmaktadır. H/S ile biyopsi, termal hasar ve fibrozis yapması, endometrial bazal layer tahrip etmesinden dolayı gebelik sonuçlarını olumsuz etkilemektedir (13,17). Görüntüleme yöntemleri ile yapılan klinik evreleme, cerrahi evreleme sonucunu %13-22 oranında artmaktadır. EC'de değerlendirmede kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tercih edilmektedir. MRI'nın EC olgularında myometrial invazyonu ve servikal invazyonu tesbit etmede sensitivitesi %75-80 spesifitesi ise %94-96 iken lenf nodu metastazı belirlemede sensitivitesi %50, spesifitesi %95'dir (22).

## **FKT'NİN ONKOLOJİK SONUÇLARI**

Fertilite koruyucu tedavide, komplet remisyon oranı %76.2 ( %95CI: %68-85.3) rekkürens oranı ise %40.6(%95 CI:%33.1-49.8)'dir. 6 ay sonra yanıt alınamazsa standart cerrahi tedavi önerilir. Fakat, bu zaman süresinde hastalık ilerlemez ve persistans gösterir ise, 9-12 ay sonunda tam yanıt olan vakalar bildirildiği için tedaviye devam edilebilir. Histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi yüksek nüks oranı nedeniyle fertilitisini tamamladıktan sonra önerilmelidir (12,23). Literatürde, fertilite koruyucu tedaviden sonra evre II veya daha yüksek hastalığı olan sadece 10 hasta bildirilmiştir, bunlardan 4'ü hastalıktan ölmüştür (24).

## **FKT'NİN GEBELİK SONUÇLARI**

Chae SH ve ark, evre Ia, grade 1-2 endometrioid EC tanılı ve tam remisyona giren 71 hastada gebelik oranı %44.9 ve canlı doğum oranı ise %66.6 olarak saptadı. Çok değişkenli analizde, yaş, vücut kitle indeksi, tedavi süresi, medroksiprogesteron dozu ve dilatasyon ve küretaj biyopsi sayısı gebelik başarısızlığı ile anlamlı bir şekilde ilişkili değildi, ancak tümör grade ile ilişki (OR 6.2, %95 GA 1.0 ila 38.9; P<0.05) ) istatistiksel olarak anlamlıydı. 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları, gebelik(+) ve (-) hastalar için sırasıyla % 76 ve% 62 idi (p=0.28). İnfertilite tedavisi

alanların ve almayanların 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla % 73 ve % 62 idi (p=0.335). Düşük grade'li tümör gebelik için olumlu bir etken iken, başarılı bir gebelik nüksü önlemede önemli bir faktördür (12).

Harrison ve ark.'ları reproduktif dönemde olan EC veya AEH tanılı toplam 4007 hastanın kapsayan çalışmasında; vakaların çoğunluğu (n = 3189; %79,6) standart cerrahi tedavi alırken, başlangıçta progestinlerle tedavi edilen 818 hastanın 397'sine (%48,5) daha sonra histerektomi yapıldı , 421'ine (%51,5) yapılmadı. Tek başına progestin tedavisi alan hastalarda gebe kalan olgu oranı % 21.8( 92/421) olup toplam 131 gebelik yaşandı ve canlı doğum oranı ise %11.6 idi. Progestin tedavisi ve ardından histerektomi ile tedavi edilen 397 hastadan 25'inde gebelik oldu (% 6.3), 13 canlı doğum ile toplamda 34 tane gebelik yaşandı. Canlı doğum yaşayan hastaların medyan yaşı 36'dır. Progestin tedavisi alan hastaların % 15,5'inde invitro fertilizasyon uygulandı. Progestin ile tedavi alanlarda, canlı doğum yapma olasılıkları daha yüksekti (OR 5.9; % 95 CI 3.4–10.1; p <0.0001)(25).

ESGO, ESMO ve ESTRO rehberlerine göre; 6 ayda tam yanıt alan EC'li vakalara gebelik önerilmeli ve fertilitite kliniklerine yönlendirilmelidir. EC'de FKT olanlarda canlı doğum sayısı %28 , invitro fertilizasyon kullanıldığında ise %39 olduğunu ve gebeliğin EC'in nüks etme riskini azalttığını belirtmişlerdir (5).

## **İLERİ EVRE EC'DE FKT**

EC'de FKT'de progestin tedavisi için en uygun endikasyon, miyometriyal invazyon olmaksızın evre Ia grade 1 vakalardır. Ancak bazen yüzeysel miyometriyal invazyon ve/veya grade 2-3 hastalığı olan hastalar doğurganlıklarını korumak isteyebilirler. Sadece birkaç çalışma, daha geniş analizlerinin bir parçası olarak miyometriyal invazyonu olmayan evre Ia, grade 2-3 hastalığı olan hastalarda fertilitite koruyucu tedavinin sonuçlarını bildirmiştir (Tablo 6) (16,37,38,39). Son zamanlarda, Park ve ark., yüzeysel miyometriyal invazyon ve/veya grade 2-3 hastalığı olan bir EC hastası kohortunda onkolojik ve reproduktif sonuçları bildirmiştir. Bu çalışmada evre Ia grade 2-3(miyometriyal invazyon olmadan), evre Ia grade 1(yüzeysel miyometriyal invazyonlu), evreIa grade 2-3(yüzeysel miyometriyal invazyonlu), hastalığı olanlarda progestin tedavisine tam yanıt oranları, sırasıyla %76,5, %73,9 ve %87,5 idi (16). Bu çalışmada progestin tedavisinden sonra nüks oranları sırasıyla %23.1, %47.1 ve %71.4, FKT'de progestin tedavisinden sonra hastalık ilerlemesine dair kanıt yoktu (16). Bu nedenle EC'de FKT progestin tedavisi, evre Ia grade 2-3 (miyometriyal invazyon olmadan) ve evre Ia grade1 (yüzeysel

sel miyometriyal invazyonlu), olan hastalarda geçerli bir tedavi seçeneğidir (Tablo 6). Bununla birlikte, rutin uygulamada daha ilerlemiş hastalığı olan endometrial kanser hastalarına fertilitte koruyucu progestin tedavisi önerilmeden önce daha fazla değerlendirme yapılması gerekmektedir.

**Tablo 6. İleri evre Endometriyal kanserde FKT ilgili çalışmalar**

Çalışma	Progestin	Hst sayısı	Komplet rezeksiyon	Rekkürens	Median takib süresi(ay)
Gotlieb ve ark(2003) (37)	MPA/MA	3	3(100)	1(33)	16-94
Koskas ve ark(2011) (38)	NES/MA/NG	3	3(100)	2(67)	12-60
Brown ve ark(2012) (39)	LNG-RIA	1	1(100)	0	13
Park ve ark(2013)(16)	MPA/MA	48	37(77)	16(43)	48

LNG-RIA, levonorgestrel salan rahim içi araç; MA, megestrol asetat; MPA, medroksiprogesteron asetat; NES, noretisteron; NG, nomegestrol.

## REKKÜRENS EC VAKALARINDA FKT

Rekküren EC hastalarında ,histerektomi dahil olmak üzere evreleme cerrahisi ile tedavisi yapılmalıdır. Bu hastalar nüks anında eğer başarılı bir gebelik geçirmemişlerse fertilitelerini korumak isteyebilirler. Rekküren EC vakalarında hastalıkların çoğu, endometriumla sınırlı iyi farklılaşmış tümörleri içerdiğinden FKT olarak ikinci bir progestin tedavisi kürü düşünülebilir. Ancak, bu tür vakalarda tedavi sonuçları iyi bilinmemektedir ve çok az çalışma bunu daha geniş analizlerinin bir parçası olarak ele almıştır (Tablo7)(16,24,37,40-42). Nüks hastalık için progestin yeniden tedavisine tam yanıt oranının %52 ila %100 arasında değiştiği rapor edilmiştir. Son zamanlarda, Park ve ark. bu konu ile ilgili şimdiye kadar analiz edilen en geniş EC serisi için bulgularını bildirdiler. Bu çalışmada ikinci kür FKT'de progestin tedavisi alan nükseden EC'li 33 hastadan %89'luk tam yanıt oranı ve hastalıkta ilerleme olmaksızın %42'lik nüks oranı kaydedildi. Bu sonuçlar, birincil FKT'de progestin tedavisine benzerdi. Rekküren hastalığı olan hastalarda progestin ile yeniden FKT doğurganlıklarını korumak isteyen hastalar için güvenli ve etkili bir müdahale olarak kabul edilmelidir.

**Tablo 7. Rekkürren EC'de FKT ilgili çalışmalar**

Çalışma	Progestin	Hst sayısı	Komplet rezeksiyon	Rekkürens	Median takib süresi(ay)
Gotlieb ve ark(2003) (37)	MA	4	4(100)	0	40
Ushijima ve ark(2007)(24)	MPA	8	6(75)	5(83)	Rapor(-)
Yu ve ark(2009)(40)	Belitilmemiş	2	1(50)	0	12
Eftekhar ve ark(2009)(41)	MA	3	2(67)	0	Rapor(-)
Perri ve ark(2011) (42)	Belitilmemiş	11	11(100)	5(45)	Rapor(-)
Park ve ark(2013) (16)	MPA/MA	45	28(85)	5(18)	51

MA, megestrol asetat; MPA, medroksiprogesteron asetat

## SONUÇ

1. FKT için ideal hasta popülasyonu, endometrioid tip EC, evre1a, grade1, sadece endometriumda sınırlı hastalığı olanlardır. Fakat, EC'de yeni yapılan moleküler sınıflamaya göre bu gruptaki hastalar yeniden revize edilebilirler.
2. FKT yapılacak hastalarda tedavi öncesi görüntüleme ile değerlendirmede en uygun araç MRI'dır.
3. FKT' de en etkili ve primer tedavi yöntemi, yüksek doz progestin (MPA 400–600 mg/gün veya MA 160–320 mg/gün)'dir.
4. Tedaviye verilen cevap 3 ay da bir D&C yapılarak değerlendirilmelidir.
5. İdame tedavinin gerekli fakat süresi hakkında kesinleşmiş veri yok.
6. Fertilite tedavisi güvenli olabilir. Doğum sonrası histerektomi yapılmalıdır.
7. Genç hastada overlerin korunması altta yatan genetik bozukluk yoksa uygundur.

## KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023 CA Cancer J Clin. 2023;73:17–48. doi: 10.3322/caac.21763
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018; American Cancer Society: Atlanta, GA, USA, 2017.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2018, 68, 394–424. doi:10.3322/caac.21492.
4. Coll-de la Rubia E, Martinez-Garcia E, Dittmar G, Gil-Moreno A, Cabrera S, and Colas E. Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2020; 9(6): 1900. doi: 10.3390/jcm9061900

5. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2020;0:12–39. doi:10.1136/ijgc-2020-002230
6. TCGA, T.C.G.A.R.N. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67–73. doi: 10.1038/nature12113.
7. Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, et al. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;157:252-259. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.008
8. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology* 2020;76:52–63. doi: 10.1111/his.14015
9. Sharyn NL. Revised FIGO Staging System for Endometrial Cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 2011; Vol 54: p 215-218 doi: 10.1097/GRF.0b013e3182185baa
10. Deura I, Shimada M, Azuma Y, et al. Comparison of laparoscopic surgery and conventional laparotomy for surgical staging of patients with presumed low-risk endometrial cancer: the current state of Japan. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019;58:99–104. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.019>
11. Lyu T, Guo L, Chen X, et al. Ovarian preservation for premenopausal women with early-stage endometrial cancer: a Chinese retrospective study. *J Int Med Res* 2019;47:2492–8. doi: 10.1177/0300060518822432
12. Chae SH, Shim SH, Lee SJ, Lee JY, Kim SN, Kang SB. Pregnancy and oncologic outcomes after fertility-sparing management for early stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:77–85 <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000036>
13. Won S, Kim Mi K, Ju Seong S. Fertility-sparing treatment in women with endometrial cancer. Review article. *Clin Exp Reprod Med* 2020 [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.5653/cerm.2020.03629>
14. Kalogera E, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives. *Int J Womens Health* 2014;6:691–701. doi: 10.2147/IJWH.S47232.
15. Kim MK, Seong SJ, Kang SB, Bae DS, Kim JW, Nam JH, et al. Six months response rate of combined oral medroxyprogesterone/levonorgestrel-intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: a Korean Gynecologic-Oncology Group Study. *J Gynecol Oncol* 2019;30:e47. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e47
16. Park JY, Lee SH, Seong SJ, Kim DY, Kim TJ, Kim JW, et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol* 2013;129:7–11. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.037
17. Park J-Y, JOO-HYUN Nam J-H. Progestins in the Fertility-Sparing Treatment and Retreatment of Patients With Primary and Recurrent Endometrial Cancer. *The Oncologist* 2015;20:270–278 <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0445>
18. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:266. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.011.
19. Mitsushashi A, Habu Y, Kobayashi T, Kawarai Y, Ishikawa H, Usui H, Shozu M. Long-term outcomes of progestin plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(6):e90. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e90. PMID: 31576686; PMCID: PMC6779615.
20. Pal N, Broaddus RR, Urbauer DL, Balakrishnan N, Milbourne A, Schmeler KM, Meyer LA, Soliman PT, Lu KH, Ramirez PT, Ramondetta L, Bodurka DC, Westin SN. Treatment of Low-Risk Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia With the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. *Obstet Gynecol.* 2018 Jan;131(1):109-116. doi: 10.1097/AOG.0000000000002390. PMID: 29215513; PMCID: PMC5739955.

21. Wei J, Zhang W, Feng L, Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(37):e8034. doi: 10.1097/MD.0000000000008034. PMID: 28906392; PMCID: PMC5604661.
22. McEvoy SH, Nougaret S, Abu-Rustum NR, Vargas HA, Sadowski EA, Menias CO, Shitano F, Fujii S, Sosa RE, Escalon JG, Sala E, Lakhman Y. Fertility-sparing for young patients with gynecologic cancer: How MRI can guide patient selection prior to conservative management. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Oct;42(10):2488-2512. doi: 10.1007/s00261-017-1179-3. Erratum in: *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Nov 11; PMID: 28528388; PMCID: PMC5857967.
23. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol*. 2004 Oct;95(1):133-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.06.045. PMID: 15385122.
24. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Jul;25(19):2798-2803. doi: 10.1200/jco.2006.08.8344. PMID: 17602085.
25. Harrison RF, He W, Fu S, Zhao H, Sun CC, Suidan RS, Woodard TL, Rauh-Hain JA, Westin SN, Giordano SH, Meyer LA. National patterns of care and fertility outcomes for reproductive-aged women with endometrial cancer or atypical hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Nov;221(5):474.e1-474.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.029. PMID: 31128110; PMCID: PMC7069241
26. Eftekhar Z, Izadi-Mood N, Yarandi F et al. Efficacy of megestrol acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: Our experiences with 21 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:249–252. doi:10.1111/IGC.0b013e31819c5372.
27. Mao Y, Wan X, Chen Y, Lv W, Xie X. Outcomes of conservative therapy for young women with early endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2010;93:283–5. doi: [https:// doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.999](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.999)
28. Shirali E, Yarandi F, Eftekhar Z, Shojaei H, Khazaeipour Z. Pregnancy outcome in patients with stage Ia endometrial adenocarcinoma, who conservatively treated with megestrol acetate. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:791–5. doi: 10.1007/s00404-011-2021-8.
29. Wang CJ, Chao A, Yang LY, Hsueh S, Huang YT, Chou HH, et al. Fertility-preserving treatment in young women with endometrial adenocarcinoma: a long-term cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:718–28. doi: 10.1097/IGC.0000000000000098.
30. Ohyagi-Hara C, Sawada K, Aki I, Mabuchi S, Kobayashi E, Ueda Y, et al. Efficacies and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia: our experience and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:151–7. doi: 10.1007/s00404-014-3417-z.
31. Kim MK, Seong SJ, Kim YS, Song T, Kim ML, Yoon BS, Jun HS, Lee YH. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Oct;209(4):358.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2013.06.031. PMID: 23791687.
32. Zhou H, Cao D, Yang J, Shen K, Lang J. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a levonorgestrel-releasing intrauterine system or letrozole for fertility-preserving treatment of endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia in young women. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1178–82. doi: 10.1097/IGC.0000000000001008
33. Zhang Z, Huang H, Feng F, Wang J, Cheng N. A pilot study of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with aromatase inhibitor as fertility-sparing treatment in obese patients with endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2019;30:e61. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e61
34. Choi MC, Jung SG, Park H, Cho YH, Lee C, Kim SJ. Fertility preservation via photodynamic therapy in young patients with early-stage uterine endometrial cancer: a long-term follow-up study. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:698–704. <http://dx.doi.org/10.1097/IGC.Ob013e31828b-5ba2>

35. Falcone F, Laurelli G, Losito S, Di Napoli M, Granata V, Gregg S. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e2. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e2
36. Tock S, Jadoul P, Squifflet JL, Marbaix E, Baurain JF, Luyckx M. Fertility sparing treatment in patients with early stage endometrial cancer, using a combination of surgery and GnRH agonist: a monocentric retrospective study and review of the literature. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:240. doi: 10.3389/fmed.2018.00240.
37. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003;102:718–725. doi: 10.1016/s0029-7844(03)00667-7.
38. Koskas M, Yazbeck C, Walker F et al. Fertility sparing management of grade 2 and 3 endometrial adenocarcinomas. *Anticancer Res* 2011;31:3047–3049. PMID: 21868557
39. Brown AJ, Westin SN, Broaddus RR et al. Progestin intrauterine device in an adolescent with grade 2 endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:423–426. doi: 10.1097/AOG.0b013e-318234d97c.
40. Yu M, Yang JX, Wu Met al. Fertility-preserving treatment in youngwomen with well-differentiated endometrial carcinoma and severe atypical hyperplasia of endometrium. *Fertil Steril* 2009;92: 2122–2124. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.013.
41. Eftekhari Z, Izadi-Mood N, Yarandi F et al. Efficacy of megestrol acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: Our experiences with 21 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:249–252. doi: 10.1111/IGC.0b013e31819c5372.
42. Perri T, Korach J, Gotlieb WH et al. Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients: More than 1 pregnancy can be achieved. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:72–78. doi: 10.1097/IGC.0b013e31820003de.