

# Kırk Yaşın Altındaki Erken Evre Endometrium Kanseri ya da Atipik Kompleks Hiperplazide Uterusun Korunması

## Uterine Preservation in Early Stage Endometrial Carcinoma or Atypical Complex Hyperplasia Under Age of 40

Dr. Selim BÜYÜKKURT,<sup>a</sup>  
Dr. Mehmet Ali VARDAR,<sup>a</sup>  
Dr. Aytekin ALTINTAŞ,<sup>a</sup>  
Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ,<sup>b</sup>  
Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ,<sup>c</sup>  
Dr. Barış GÜZEL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
<sup>b</sup>Anesteziyoloji AD,  
<sup>c</sup>Patoloji AD,  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Adana

Geliş Tarihi/Received: 10.03.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 29.04.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Selim BÜYÜKKURT  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Adana,  
TÜRKİYE/TURKEY  
uyukkurt@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Bu makalenin amacı, endometrium kanseri ya da atipik kompleks endometrium hiperplazi (AKEH)'li genç olgularda, doğurganlığı koruyan tedavi seçeneklerinden biri olan progesteron tedavisinde elde edilen sonuçları sunmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde son yedi yıl içinde progesteron tedavisi verilen hastalara ait tıbbi kayıtlar geriye doğru incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, tedavi başarısı ele alınmıştır. Vajinal sonografi ya da manyetik rezonans ile miyometriuma invazyon açısından inceleme yapılmıştır. Ayrıca progesteron tedavisi öncesi endometrium biyopsileri jinekolojik onkoloji konusunda uzman bir patoloğ tarafından değerlendirilmiştir. Miyometriuma invazyonu %50'den az, endometrioid histolojide, tümör derecesi 1 ya da 2 veya AKEH olan, 40 yaşından genç ve gebelik beklentisi olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalara megestrol asetat 160 mg/gün, oral olarak verilip, üçer ay arayla endometrium biyopsisiyle kontrolleri yapılmıştır. **Bulgular:** Çalışma kısıtlarına uyan 10 hasta vardır. Üç hastada AKEH saptanmıştır. Hastaların yaş ve beden kitle indeksi ortalamaları sırasıyla  $28.1 \pm 4.9$  (22-34) ve  $25.9 \pm 4.5$  (18-35) olarak hesaplandı. Altı hastada ilk kontrolde tümör kayboldu ve biri gebelik elde etti. Hastaların dördünde progesteron tedavisiyle başarı elde edilemediği için histerektomi yapılmıştır. Gerek histerektomi olan, gerekse uterusunu kaybetmeyen hastaların takipleri sorunsuz olarak sürmektedir. **Sonuç:** Çağımızda annelik daha geç yaşlara ertelenmektedir. Doğurgan çağda obezite, kronik anovülasyon veya polikistik over sendromu gibi nedenlere bağlı olarak karşılanmamış östrojen etkisine bağlı ortaya çıkan endometrium kanserlerinde ve onun öncüsü lezyonlarda, progesteron tedavisi hem doğurganlığı koruyan, hem de kanseri tedavi eden bir seçenek olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrial tümörler; endometrial hiperplazi; progesteron; doğurganlık; kolorektal neoplazmlar, herediter nonpolipozis; polikistik over sendromu; şişmanlık

**ABSTRACT Objective:** Aim of this paper is to present, results obtained from one of the treatment option attempting uterine preservation, which is progesterone medication, in young patients with endometrial cancer or atypical complex hyperplasia (ACEH). **Material and Methods:** Our medical data of the last seven years concerning progesterone treatment were retrospectively investigated. Demographic features, success rates were evaluated. Myometrial invasion were examined using vaginal sonography or magnetic resonance. Additionally endometrial biopsy samples were reviewed by a pathologist specialized on gynecological oncology before starting the progesterone. Inclusion criterion of study were having myometrial invasion less than %50, having ACEH or endometrioid histology with grade 1 or 2, being younger than 40 years and wishing to be pregnant. Oral, 160 mg/day megestrol acetate was given and controls intervals of endometrial sampling were three months. **Results:** Ten patients were appropriate for study and three of them had ACEH. Mean values of age and body mass index were  $28.1 \pm 4.9$  (22-34) and  $25.9 \pm 4.5$  (18-35) respectively. Tumor was eliminated in six at the first control and one had pregnancy. Four patients had hysterectomy due treatment failure of progesterone. Patients having hysterectomy or who could preserve the uterus are well in follow-ups. **Conclusion:** In our era maternity is postponing to late ages. In endometrial cancer and its precursors which are caused by the unopposed estrogen effect made by the obesity, chronic anovulation and polycystic ovary syndrome; progesterone may be an option permitting to preserve the fertility and eliminate the cancer.

**Key Words:** Endometrial neoplasms; endometrial hyperplasia; progesterone; fertility; colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis; polycystic ovary syndrome; obesity

**E**ndometrium kanseri, endüstrileşmiş Batı Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl 40.000 yeni olgu tanı almakta ve bu hastalıktan her yıl 7.000 kişi hayatını kaybetmektedir.<sup>1</sup> Endometrium kanserinin alışıldık tedavisi total histerektomiyle birlikte her iki adneksin çıkarılmasıdır. Hastalığın miyometriuma ilerleme miktarı, tümörün hücresel derecesi ve büyüklüğü gibi değişkenlere bağlı olarak da lenfadenektomi bu cerrahiye eklenebilir. Diğer pek çok kanser türüne kıyasla endometrium kanserinin tedavisi oldukça yüz güldürücüdür. Hastalarının çoğunun teşhis konduğu evre olan evre I'de beş yıllık sağkalım oranı, tümörün histolojik derecesine bağlı olarak, %63 ile 93 arasındadır.<sup>2</sup>

Günümüzde çevresel kanserojenlere maruziyetin artması, endometrium kanseri için önemli risklerden olan obezitenin özellikle endüstrileşmiş toplumlarda yaygınlaşması, artan ve gelişen tanı araçları kanseri sadece ileri yaşlara özgü bir durum olmaktan çıkarmaktadır. Genç yaşlarda görülen endometrium kanserleri genellikle iyi derecede farklılaşmış, östrojen maruziyetiyle ilişkili adenokarsinomlardır. Bu tür endometrium kanserleri özellikle atipik kompleks endometrium hiperplazisi (AKEH) zemininden gelişmektedir.<sup>3</sup> Bu iki durumun tanısı zaman zaman karışabilmektedir.<sup>4,5</sup> Zaten AKEH tedavisiz bırakıldığında %29 oranında kansere ilerleyebilen bir durum olduğundan, aslında iç içe geçmiş olarak kabul etmek daha doğru olacaktır.<sup>6</sup>

Söz konusu olan kanser üreme organlarıyla ilgili olunca hastaya tek etkisi ölümcüllük olmamaktadır. Doğurganlığın kaybı hastalığın getirdiği bir diğer sonuçtur. Özellikle genç hasta henüz ailesini tamamlamadıysa, bu durum kanser hastalığının ağır sonuçlarından bile daha kaygı verici olarak algılanabilmektedir. Çağımızın getirdiği bir diğer demografik değişiklik de kadınların anneliği çeşitli nedenlerle daha geç yaşlara ertelemeleridir. Örneğin; ABD'de 35-39 ve 40-45 yaşlar arasındaki doğum oranları 1990-2002 yılları arasında sırasıyla %31 ve %51 oranlarında artmıştır. Üstelik ilk doğum yaşı 1990-2002 arasında 35-39 ve 40-45 yaş grupları için %28 ve %44 oranlarında artmıştır.<sup>7</sup>

Endometrium kanserindeki sağkalım oranları bu kadar yüksek olunca genç hastalarda doğurganlığı koruma adına, cerrahi dışı tedaviler gündeme gelmiştir. Önceleri metastatik endometrium kanserinin palyatif tedavisinde kullanılan progesteron, daha sonraları evresi erken, genç hastaların uterusunu koruyucu tedavi için kullanılmıştır. Bu makalenin amacı, kliniğimizde uterus koruyucu tedavi uygulanmış, 40 yaşın altındaki, endometrium kanseri ve AKEH tanısı almış hastalara ait sonuçları sunmak ve bu tedavi seçeneği hakkındaki güncel bilgileri paylaşmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Biriminde, 01.01.2003 ile 31.12.2010 tarihleri arasında AKEH veya endometrium kanseri tanısı alan hastalar dâhil edilmiştir. Tanı anında 40 yaşından büyük olmak, tümörün histolojik derecesinin 3 olması, endometrioidden farklı bir histolojiye sahip olmak, transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de tümörün ½'den fazla miyometrium invazyonunun saptanması, hastanın fertilitate beklentisinin olmaması, hastanın takiplere düzenli gelme konusunda güven yaratmaması uterus koruyucu tedavi programına dâhil edilmeme nedenleri olarak belirlenmiştir. Hastalara megestrol asetat 160 mg/gün, tablet olarak başlanmış ve üçer ay aralıklarla endometrium biyopsisi tekrarlanmıştır. Aynı histolojik derecede üst üste iki biyopside tümör saptanıyor olması halinde hastalara histerektomi önerilmiştir.

AKEH ile iyi farklılaşmış endometrium kanserinin birbirine karışma olasılığı nedeniyle makale hazırlanmadan önce hastalara ait patoloji örnekleri jinekolojik patoloji konusunda uzmanlaşmış bir patolog (DG) tarafından tekrar değerlendirilmiştir. Hastalara ait yaş, beden kitle indeksi (BKİ) ve takip süresi gibi değerler ortalama  $\pm$  standart sapma (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen hastalara ait tıbbi veriler, onlardan aydınlatılmış onam belgesi alındıktan sonra kullanılmıştır ve 2008 Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyulmuştur. Bu çalışma, Çukurova

Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

## BULGULAR

Çalışma koşullarını karşılayan 10 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendiğinde hastaların yaş ortalaması  $28.1 \pm 4.9$  (22-34) olarak hesaplandı. Hastaların BKİ'lerinin ortalaması ise  $25.9 \pm 4.5$  (18-35) olarak bulundu. Hastalardan üçü dokuz, kalan biriyse altı ayın sonunda alınan endometrium biyopsilerinde halen tümör izlenmesi nedeniyle standart cerrahiye gittiler. Progesteron tedavisiyle başarı elde etme oranı %60 (6/10) olarak bulunmuştur. Histerektomileri dokuzuncu ayda yapılan hastalara altıncı ayda cerrahi tedavi önerilmiş olmasına rağmen, cerrahi tedaviyi bir biyopsi süresince daha ertelemek istemeleri üzerine işlem klinik protokolünden gecikilerek yapılabilmektedir. Bu makale kaleme alındığı tarihte hastaların ortalama takip süresi  $25.4 \pm 11.3$  (13-49) aydır. Cerrahi geçiren ya da medikal tedaviyle başarı elde edilen hastaların hiçbirinde bu geçen sürede nüks görülmedi. Diğer hastaların tümünde ilaç tedavisinin

üçüncü ayında alınan örnekten itibaren tümör görülmedi. Hastalara ait sonuçlar Tablo 1'de gösterilmektedir.

## SONUÇ

Menopoz öncesi dönemde görülen endometrium kanserleri genelde iyi histolojik derecededirler ve prognozları menopozdan sonra görülen olgulardan daha iyidir. Menopoz öncesi olgularda beş yıllık sağkalım %93 iken, bu oran menopoz sonrası olgular için %86'dır.<sup>8</sup> Ancak genç yaşlarda görülen endometrium kanserlerine Lynch sendromu (ailesel polipöz olmayan kolon-rektum kanseri) içindeki kolon-rektum, ince bağırsak, over, üreter ve/veya pelvis renalis tümörleri ya da Lynch kapsamında olmayan senkron veya metakron over kanserleri eşlik edebilir. Genç hastalarda görülen endometrium kanserlerinin hatalı DNA eşleşmesinde onarımını sağlayan genlerdeki (MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6) mutasyonlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durum artmış kolon-rektum kanseriyle de ilişkilidir.<sup>9</sup> Bu konuda Garg ve ark., yaptıkları çalışmada 40 yaş altı endometrium kanserli olgulardan

**TABLO 1:** Hastalara ait demografik veriler ve takip sonuçları.

No	Yaş	Gravida	Parite	Aile öyküsü	İnertilite tedavisi	BKİ	Görüntüleme	Patoloji	Yönetim	Takip
1	28	1	1	+	-	28	MRG	Grade 1 endometrioid	L/S lenfadenektomi sonrası progesteron. Kontrol "+" olunca L/S histerektomi + BSO	32 aydır sorunsuz
2	23	0	0	-	-	29	MRG	Grade 2 endometrioid	L/S lenfadenektomi sonrası progesteron. Kontrol "+" olunca L/S histerektomi + BSO	27 aydır sorunsuz
3	24	0	0	+	ICSI	18	USG	Grade 2 endometrioid	L/S lenfadenektomi sonrası progesteron. Gebelik elde etti, takipleri sorunsuz.	36 aydır sorunsuz
4	37	0	0	-	-	26	USG	Grade 2 endometrioid	L/S lenfadenektomi sonrası progesteron. Kontrol "+" olunca L/S histerektomi + BSO	16 aydır sorunsuz
5	25	0	0	-	-	24	USG	Grade 2 endometrioid	Sadece progesteron	19 aydır sorunsuz
6	28	0	0	-	-	22	USG	Grade 1 endometrioid	L/S lenfadenektomi sonrası progesteron. Kontrol "+" olunca L/S histerektomi + BSO	27 aydır sorunsuz
7	22	0	0	-	IUI	27	USG	AKEH	Sadece progesteron	21 aydır sorunsuz
8	34	0	0	-	-	35	MRG	Grade 1 endometrioid	Sadece progesteron	49 aydır sorunsuz
9	29	0	0	+	-	26	USG	AKEH	Sadece progesteron	14 aydır sorunsuz
10	31	0	0	-	-	24	USG	AKEH	Sadece progesteron	13 aydır sorunsuz

BKİ: Beden kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>), ICSI: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, IUI: İntrauterin inseminasyon, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, USG: Ultrasonografi, L/S: Laparoskopik, +: Pozitif.

hatalı DNA eşleşmesinde onarımı sağlayan gende mutasyon taşıyanların düşük BKİ'li, tümörün yüksek histolojik dereceli olduklarını bulmuşlardır.<sup>10</sup> Yazarlar bu hastaların progesteron reseptörü açısından da, mutasyon taşımayanlara oranla daha zayıf olduklarını ortaya koymuşlardır. Bu bilgi hangi genç endometrium kanser olgusunun progesteron tedavisi için uygun aday olabileceği açısından, ileride kullanılabilir, bir ön belirleyici de olabilir.

Endometriumdaki malign ya da premalign lezyona konservatif yaklaşım sergilenirken karar vermede en önemli belirleyiciler hastalığın uterusu invazyon miktarı ve tümörün histolojik derecesidir. Bu iki değişken lenf nodu tutulumuyla doğrudan ilişkilidir. Doku örneğinin alınma yolu konusunda dilatasyon-küretaj daha doğru sonuçlarla uyumlu bulunduğundan, ofis şartlarında yapılacak endometrium biyopsisine tercih edilmelidir.<sup>11</sup> Tümörün histolojik derecesinin 1 olması, AKEH ile kolayca karıştırılabileceğinden alınan endometrium örnekleri jinekolojik patoloji konusunda uzmanlaşmış kişiler tarafından değerlendirilmelidir.<sup>4,5</sup>

Bugüne kadar yapılmış yayınlarda hastaların işlem öncesi değerlendirilmesi genellikle TVUSG ya da MRG ile yapılmıştır.<sup>4,12-15</sup> TVUSG pelvis içi yapıların değerlendirilmesinde ucuz, kolay erişilen, uygulama açısından hızlı olması gibi özellikleriyle öne çıkmaktadır. Abdominal yaklaşıma göre, endometrium patolojileriyle birlikteliğinin sık olduğu, obeziteden de olumsuz olarak etkilenmez. Diğer yandan uterus dışı, pelvis yayılımının değerlendirilmesinde MRG öne çıkmaktadır.<sup>16</sup> T2 ağırlıklı MRG'nin endometrium kanserinde miyometriuma olan invazyonu belirlemedeki gücü %68-82 arasında bildirilmektedir. Buna kontrastlı incelemelerin eklenmesiyle tanıdaki uyumluluğun gücü %85-91 dolaylarına yükselmektedir.<sup>17</sup> Kinkel ve ark.nın yaptığı meta-analizde kontrastlı MRG'nin, TVUSG ya da kontrastsız MRG'den daha verimli olduğu bulunmuştur.<sup>18</sup> Diğer taraftan kontrastlı MRG'yle yapılan değerlendirmeye rağmen endometriuma sınırlı hastalığa, %50'den fazla miyometrium invazyonu tanısının konduğu durumlar olgu sunumu olarak da bildirilmektedir.<sup>19</sup> Kliniğimizin deneyimi olan 10 hastalık bu seride, dört hastaya progesteron tedavisinde başarısız olunması üzerine histerektomi uygulanmıştır. Preoperatif değerlendirmede ikisinde MRG, ikisinde ise TVUSG kullanılmıştı. Radyolojik incelemede hiçbirinde %50'yi aşan miyometrium saptanmamış olması, cerrahi sonrası uterusun patolojik incelemesiyle de doğrulanmıştır.

Nadiren değerlendirme için lenfadenektomiyle birlikte periton sitolojisi için laparoskopi kullanılarak evrelendirme yapılmıştır.<sup>20,21</sup> Laparoskopik evrelendirmenin bir diğer yararı da %13-25 arasında bildirilen gizli over metastazı olasılığına karşın doğrudan değerlendirmeye izin vermesidir.<sup>22,23</sup> Daha sonra histerektomiye karar verirse, laparoskopiden de yine yararlanılabilir.<sup>24,25</sup> Sunduğumuz seride beş hastaya laparoskopik evrelendirme yapılmıştır. Bunlardan daha sonra histerektomi gerektirenlerden üçünün tamamlayıcı cerrahisi de yine laparoskopiyle yapılmıştır.

Her ne kadar uterustaki tümörün progesteron ile tedavisi sırasında overde gizli tümör tehlikesiyle ilgili yayınları yukarıda anmış olsak da; uterustaki tümörün progesteron ile kontrol altına alınamaması halinde yapılacak histerektomi sırasında overlerin yerinde bırakılmasını önerenler de bulunmaktadır.<sup>26,27</sup> Bu görüşü savunanların öne çıkardığı noktalar ileride taşıyıcı anneliğe başvurma ve genç yaşta endojen östrojen kaynağının ortadan kalkmasına bağlı olarak vajina kuruluğu, ateş basması, kemik erimesi gibi sorunlardan uzak kalmadır. Tek başına progesteron tedavisi ya da sadece histerektomi yapıp, overleri yerinde bırakma seçenekleri arasında hastalara yardımcı üreme teknikleriyle elde edilen embriyoların dondurularak saklanması seçeneği de sunulmalıdır.<sup>8</sup> Revel ve ark. uterusu yerinde bırakma adına yüksek doz progesteron tedavisi için uygun bulmadıkları bir hastadan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yöntemiyle elde ettikleri embriyoları başarıyla dondurmuşlar ve taşıyıcı annelik yoluyla çiftin çocuk sahibi olma şanslarını sürdürmüşlerdir.<sup>28</sup>

Hastalara uygulanacak progesteron tedavisiyle ilgili önerilen seçenekler arasında en sık kullanılanlar oral medroksiprogesteron asetat (100-800 mg/gün) ve oral megestrol asetat (40-160

mg/gün). Ancak bu konuda doz ve uygulama şekli hakkında tek bir yol bulunmamaktadır. Ayrıca intrauterin progesteron salgılayan sistemler kullanılarak, cerrahi açıdan riski yüksek, erken evrede, tümör derecesi 1 olan yaşlı hastalarda başarılı sonuçlar bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>29</sup>

Özellikle ailesel kanser sendromlarıyla ilişkili olguların progesteron tedavisine yanıt verir vermez hızla gebelik etmesini sağlayıp, ardından kalıcı cerrahi tedaviyi yapmanın en uygun yol olduğu düşünüyoruz. Garrett ve ark.nın sundukları derlemede 2008 yılına kadar konservatif tedavi sonrası gebelik elde eden 50'den fazla olgudan bahsedilmektedir.<sup>30</sup> Bu gebeliklerin bir kısmı kendiliğinden oluşmuşken, bir kısmı için de yardımcı üreme teknikleri kullanılmıştır. Yardımlı üreme tekniklerinden yararlanılmasının hastaların prognozunu etkilemediği, üstelik gebelik elde etmek için gereken süreyi kısalttığı bulunmuştur.<sup>20,21</sup> Sunduğumuz serideki üç numaralı olgu hem ailesel kanser öyküsü yoğun olan, hem de tedavisinin ardından yardımcı üreme teknikleriyle hızla gebelik elde etmeyi başarmış bir hastadır. Fakat hasta fertilitite yeteneğini devam ettirmeyi istediğinden cerrahi tedaviyi reddetmektedir. Progesteron tedavisinden bu yana 3 yıl geçmiş olmasına karşın hastanın endometrium biyopsilerinde tümöre tekrar rastlanmamıştır.

Genç yaşta endometrium kanseri ya da AKEH görülen hastalarda infertilite, oligomenore, anovülasyon, polikistik over sendromuna bağlı artmış androjen üretimi ve karşılanmamış östrojen maruziyeti gibi durumlara sık rastlanır.<sup>31,32</sup> Diğer taraftan ailesel kanser sendromlarıyla ilişkili olan olgular zayıf hastalarda görülmektedir. Sunduğumuz hastalar arasında üç numaralı olan bu duruma tipik bir örnektir. Gerek beden yapıları, gerekse beslenme ve yaşam alışkanlıkları nedeniyle obezitenin, diğer endüstrileşmiş toplumlara göre, daha az olduğu Japonya'daki olgular bu durumu ortaya koymaya yardımcıdır. Yamagami ve ark., 40 yaş altı endometrium kanseri olgularında BKİ'nin daha düşük olduğunu belirtmektedirler.<sup>33</sup> BKİ'ne göre bakıldı-

ğında olgularımızdan dördü normal tartıda (<25 kg/m<sup>2</sup>), beşi fazla kilolu (25-30 kg/m<sup>2</sup>), biri ise obez (>30 kg/m<sup>2</sup>) olarak sınıflanmaktaydı. Hastalarımızdan tıbbi özgeçmişlerinde sadece birinin gebelik öyküsü vardı ve tümü oligomenore-amenorenden yakınmaktaydı.

Ramirez ve ark.nın yaptığı derlemede, progesteron tedavisine yanıtın ortalama üç ayda alındığı bulunmuştur. Hastalardan ilk tedaviye yanıt verenlerin yaklaşık ¼'ü daha sonra nüks etmektedir. Nüks ortalama 19 ay sonra görülmektedir.<sup>4</sup> Ancak hastalıktan 87 ay sonra bile tekrarlayan olgular bildirilmiştir.<sup>13</sup> Bu tedavi rejimleri çoğu kez altı ay kadar kullanılır. Hastalara üç ay arayla endometrium biyopsisi yapılarak ilacın etkisi takip edilir. Yukarıda sunduğumuz olgulardan tedaviye yanıt verenlerde ilk üç ayda bu sonuç alınabilmiştir. Progesteron tedavisinin başarısız olduğu hastalar ise altı ile dokuz ay arasında bir sürenin sonunda cerrahi tedaviye kaymışlardır.

Genç yaşta görülen endometrium kanserlerinde hastaların çoğunda infertilite ve/veya anormal uterus kanaması görülmektedir. Kimi zaman anormal uterus kanaması olan, genç kadınlara ampirik olarak, endometrium biyopsisi yapmaksızın, hormon tedavileri düzenlenmektedir. Oysa bu durum, endometrium kanseri ya da onun öncüsü olan endometrium hiperplazisi tanılarının gecikmesine neden olabilir. Bu nedenle kronik anovülasyon, infertilite, obezite, polikistik over sendromu gibi riskleri taşıyan ve anormal uterus kanamasından yakınan hastalara endometrium örnekleme yapılması ihmal edilmemelidir. Bütün bu bilgilerin ışığında asla kabul edilemeyecek olansa erken evrede cerrahi tedaviyle elde edilecek çok yüksek sağkalım oranlarının, doğurganlığı koruma adına hastalık ileri evrelere ilerleyince yitirilmesidir. Başarısız progesteron tedavisi sonrası yaygın hastalığı bildiren nadir olgu sunumları uterus koruyucu tedavi programlarına hasta seçerken ne kadar dikkatli olunması gerektiği konusunda önemli uyarıcılardır.<sup>14</sup>

## KAYNAKLAR

1. Elit L, Hirte H. Current status and future innovations of hormonal agents, chemotherapy and investigational agents in endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14(1):67-73.
2. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Benedet J, Shepherd J, Sideri M, et al. Carcinoma of the corpus uteri: annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *J Epidemiol Biostat* 2001;6(1):45-86.
3. Ioffe OB, Simsir A, Silverberg SG. Pathology. In: Berek JS, Hacker NF eds. *Practical Gynecologic Oncology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p.198-221.
4. 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;95(1):133-8.
5. Benschushan A. Endometrial adenocarcinoma in young patients: evaluation and fertility-preserving treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;117(2):132-7.
6. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56(2):403-12.
7. Seli E, Tangir J. Fertility preservation options for female patients with malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17(3):299-308.
8. Zivanovic O, Carter J, Kauff ND, Barakat RR. A review of the challenges faced in the conservative treatment of young women with endometrial carcinoma and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):504-9.
9. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81(2):214-8.
10. Garg K, Shih K, Barakat R, Zhou Q, Iasonos A, Soslow RA. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset. *Am J Surg Pathol* 2009;33(12):1869-77.
11. Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, Marelli F, Impedovo L, Selvaggi L. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2001;75(4):803-5.
12. Gottlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003;102(4):718-25.
13. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 2001;167(1):39-48.
14. Kothari R, Seamon L, Cohn D, Fowler J, O'Malley DM. Stage IV endometrial cancer after failed conservative management: a case report. *Gynecol Oncol* 2008;111(3):579-82.
15. Cohn DE, Resnick KE, Ramirez NC, Morrison CD. Advanced endometrial cancer with serous metastasis in a 17-year-old. *Gynecol Oncol* 2006;101(2):356-9.
16. Yeşilkaya Y, Akata D. [Sonographic imaging of female genital system]. *Turkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2010;3(1):77-83.
17. Yamashita Y, Harada M, Sawada T, Takahashi M, Miyazaki K, Okamura H. Normal uterus and FIGO stage I endometrial carcinoma: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993;186(2):495-501.
18. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999;212(3):711-8.
19. Ben-Shachar I, Vitellas KM, Cohn DE. The role of MRI in the conservative management of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):233-7.
20. Plante M. Fertility preservation in the management of gynecologic cancers. *Curr Opin Oncol* 2000;12(5):497-507.
21. Rackow BW, Arici A. Endometrial cancer and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18(3):245-52.
22. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106(4):693-9.
23. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):388-93.
24. Tulunay G. [Laparoscopy in gynecological cancers]. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2008;1(6):76-80.
25. Göl M, Saygılı U, Koyuncuoğlu M, Uslu T, Erten O. [The role of laparoscopy in endometrial cancer]. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2005;15(1):52-6.
26. Lee TS, Jung JY, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB, et al. Feasibility of ovarian preservation in patients with early stage endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;104(1):52-7.
27. Wright JD, Buck AM, Shah M, Burke WM, Schiff PB, Herzog TJ. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1214-9.
28. Revel A, Safran A, Benschushan A, Shushan A, Laufer N, Simon A. In vitro maturation and fertilization of oocytes from an intact ovary of a surgically treated patient with endometrial carcinoma: case report. *Hum Reprod* 2004;19(7):1608-11.
29. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):651-7.
30. Garrett A, Quinn MA. Hormonal therapies and gynaecological cancers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(2):407-21.
31. Kara A, Yıldız BO. [Long term health consequences of polycystic ovary syndrome]. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2009;2(2):59-63.
32. Sertkaya Çıkım A. [Obesity and malignant disease]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(37):56-60.
33. Yamagami W, Susumu N, Banno K, Hirao T, Kataoka F, Hirasawa A, et al. Clinicopathologic manifestations of early-onset endometrial cancer in Japanese women with a familial predisposition to cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31(5):444-51.