












Korpus uteri kanserlerinin epidemiyoloji ve sağ kalım özellikleri

Epidemiologic features and survival outcomes of carcinoma of the corpus uteri

Levent Akman¹  Nuri Yıldırım¹  Mustafa Coşan Terek¹  Zeynep
Özsaran^{2,3}  Senem Alanyalı³  Ayfer Haydaroğlu³  Ulus Ali Şanlı⁴ 
Erdem Göker⁴  Osman Zekioğlu⁵  Necmettin Özdemir⁵  Ahmet Aydın Özsaran¹ 

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM), İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesinde 1992-2017 arası kanser tanı ve tedavisi yapılan 3379 korpus uteri kanserinin epidemiyolojik ve sağ kalım özelliklerini analiz etmek ve sonuçları literatürle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan korpus uteri kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kayıt edilmiş, DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model, Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier Sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Korpus uteri kanseri jinekolojik kanserler arasında en sık görülen kanser (%41,6) olarak saptanmıştır. En sık görüldüğü yaş grubu 50-59'dur. Histolojik alt tip olarak en sık epitelyal tümörler ve bu grupta da endometrioid karsinom görülmüştür. Daha nadir görülen mezankimal tümörlerden en sık stromal sarkom görülürken miks tip tümörlerde miks müllerian tümör görülmektedir. Hastalık tanı anında genellikle lokalize tümördür (%70,6). Ortalama sağ kalım süresi 120 ay olarak saptanmıştır. Genel sağ kalım oranı beş yıllık %68,9 ve 10 yıllık ise %66 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Jinekolojik kanserler arasında en sık korpus uteri kanseri görülür. Hastanemizin 25 yıllık verileri değerlendirildiğinde demografik verilerin ve histopatolojik bulguların literatür ile uyumlu olduğu, sağ kalım sürelerinin ise gelişmiş ülkeler ile benzer olduğu görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Korpus uteri kanseri, epidemiyoloji, insidans, mortalite, genel sağ kalım.

Abstract

Aim: To evaluate epidemiologic features and survival outcomes of 3379 patients treated with the diagnosis of carcinoma of the corpus uteri (CC) in Ege University Hospital (EUH) between 1992-2017 and compare them with the literature.

Materials and Methods: Data recorded to CANREG-4 program in EUH between 1992-2017 by EU Fight Against Cancer Research and Application Center (EUKAM) were grouped according to WHO and SEER systems. For statistical analysis, Chi-square method and general linear modeling and Kaplan-Meier analysis were performed. In Kaplan-Meier analysis, Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) and Tarone-Ware methods were used. $p < 0.05$ was accepted as significant.

Yazışma Adresi: Levent AKMAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-mail: leventakman@gmail.com

Results: Carcinoma of the corpus uteri was the most common cancer among gynecologic cancers (41.6%). It was mostly seen at the ages between 50-59. The most common histological subtypes were epithelial tumors and endometrioid carcinoma in this group. The disease is usually localized to the uterus at the time of diagnosis (70.6%). Median survival was 120 months. 5 year overall survival rate was 68.9% and 10 year overall survival rate was 66%.

Conclusion: Carcinoma of the corpus uteri is the most common gynecologic cancer. Twenty-five years data of our hospital was found similar with the literature in regard to demographic, histopathologic features and survival outcomes.

Keywords: Carcinoma of the corpus uteri, epidemiology, incidence, mortality, overall survival.

Giriş

Korpus uteri kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser olup, gelişmekte olan ülkelere serviks uteri kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Ülkemize baktığımızda jinekolojik kanserler arasında en sık görülenidir. Ülkemizde durum, gelişmiş ülkeler ile benzerdir. Kadınlarda genel kanser sıralamasına baktığımızda da meme, tiroit ve kolorektal kanserlerden sonra dördüncü sırada görülmektedir (1). Yaşam boyu korpus uteri kanseri gelişme olasılığı %2,6'dır (2).

Korpus uteri kanseri genel olarak postmenopozal kadınlarda görülür. Hastalık iki farklı patogenetik tip olarak gözlenir. En sık rastlanan tipinde hastalığın gelişiminde östrojenin rolü olduğu açıkça ortaya konmuştur ve daha iyi prognozluudur. Korpus uteri kanseri için birçok risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları; nulliparite, geç menopo, obezite, diabetes mellitus, karşılanmamış östrojen tedavisi, tamoksifen kullanımı ve polikistik over sendromudur. Altta yatan hiperplazi de, atipinin varlığına göre kansere ilerlemede risk oluşturur.

Hastaların %90'ından fazlasında semptom vardır ve genellikle tek şikâyet vajinal kanamadır. Hastaların az bir kısmı (%5) asemptomatik olabilir. Tanı endometrial kaviteden alınan biyopsi örneklerinde konur.

Hastaların büyük bir kısmı erken evrede başvurmaktadır. Bu nedenle hastalıkla ilişkili sağ kalımlar yüksektir. Örneğin evre I hastalıkta beş yıllık sağ kalım %90'ların üzerindedir. Hastaların yaklaşık %15'lik kısmında tanı anında hastalık evre III veya IV olabilmektedir. Bu hastalarda beş yıllık sağ kalım sırasıyla %30-98 ve %0-10 olarak değişmektedir (3).

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Hastanesi'nde korpus uteri kanseri tanısıyla tedavi görmüş hastaların epidemiyolojik özellikleri ve onkolojik sağ kalımları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

EÜ Kanser Araştırma Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992-2017 arası EÜH'de toplanan serviks uteri kanseri verileri CANREG-4 özel bilgisayar programına kaydedilmiştir. Bu veriler DSÖ ve

SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model (GLM), Kaplan-Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan-Meier sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Ege Üniversitesi Hastanesi'nde 1992-2017 yılları arasında toplam 117.139 kanser vakası değerlendirilmiş olup bunların 55.585'i kadın hastalardan oluşmaktadır (%47,5). Kadın hastalarda görülen jinekolojik kanser sayısı 8332 olup bu oran kadın kanserlerinin %15'ini oluşturmaktadır. Korpus uteri kanseri saptanan olgu sayısı 3379 olup, jinekolojik kanserler arasında görülme oranı %41,6 saptanmıştır. Korpus uteri kanseri, en sık görülen jinekolojik kanserdir.

Korpus uteri kanserinin yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında, en fazla, 50-59 arası yaş grubunda görüldüğü saptanmıştır (%36,1). Yaş gruplarına göre dağılım Tablo-1'de özetlenmiştir. Hastaların %83,7'si 50 yaşın üzerindedir.

Tablo-1. Korpus uteri kanserinin yaş gruplarına göre dağılımı.

Korpus uteri kanseri Yaş Grupları	n	%
20-29 y	10	0,3
30-39 y	91	2,7
40-49 y	451	13,3
50-59 y	1219	36,1
60-69 y	1060	31,4
70 y+	548	16,2
Toplam	3379	100,0

Korpus uteri kanserinin histolojik alt tiplerine göre dağılım değerlendirildiğinde, en sık %87,1 ile epitelyal tümörler görülmüştür. Bunu miks epitelyal

kanserler (%5,4) ve mezenkimal tümörler (%1,7) takip etmiştir. Epitelyal kanserlerden en sık endometrioid (%74) tip karsinomlar görülmektedir. Histolojik alt tiplere göre dağılım tabloda özetlenmiştir (Tablo-2 a,b,c,d).

Tablo-2a. Korpus uteri kanserinin histolojik alt tiplere göre dağılımı.

Histoloji	N	%
Epitelyal Kanserler	2942	87,1
Miks Epitelyal Kanserler	181	5,4
Mezenkimal Tümörler	57	1,7
Karsinom BBT	54	1,6
Malign Neoplazm	40	1,2
Diğer	105	3,1
Toplam	3379	100,0

Tablo-2b. Korpus uteri kanserinin histolojik alt tiplere göre dağılımı.

Histoloji Alt tip	N	%
Leiomyosarkom	1	1,8
Stromal Sarkom	55	96,4
Diğer	1	1,8
Toplam	57	100,0

Tablo-2c. Korpus uteri kanserinin histolojik alt tiplere göre dağılımı.

Histoloji Alt tip	N	%
Endometroid Karsinom	1653	74,0
Müsinöz Karsinom	136	6,1
Miks Epitelyal Karsinom	223	10,0
Skvamöz Karsinom	99	4,4
Seröz Karsinom	37	1,7
Şeffaf Hücreli Karsinom	85	3,8
Toplam	2233	100,0

Tablo-2d. Korpus uteri kanserinin histolojik alt tiplere göre dağılımı.

Histoloji Alt tip	N	%
Adenosarkom	12	6,6
Miks Müllerian Tümör	128	70,7
Mezodermal Miks Tümör	8	4,4
Karsinosarkom	33	18,2
Toplam	181	100,0

Hastalığın yayılımı değerlendirildiğinde, hastaların büyük çoğunluğunun tanı anında lokalize tümör olduğu görülmektedir (%70,6). Bunu %20,5 ile lokal

ileri hastalık takip etmektedir. Uzak yayılım %8,6 hastada görülmüştür (Tablo-3).

Tablo-3. Korpus uteri kanseri olgularının tanı anında tümör yayılımına göre dağılımı.

Evre	n	%
İnsitu	8	,3
Lokalize Tm.	1942	70,6
Lokal ileri	564	20,5
Uzak yayılım	236	8,6
Metastaz		
Toplam	2750	100,0

Korpus uteri kanseri saptanan ve sağ kalım süresi hesaplanabilen 2432 olgunun, ortalama sağ kalım süresi 120 ay olarak saptanmıştır. 5 yıllık genel sağ kalım oranı %68,9, 10 yıllık genel sağ kalım oranı ise %66 olarak bulunmuştur. Beş ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının hastaların yaşlarına göre dağılımı Tablo-4 ve Şekil-1 de özetlenmiştir.

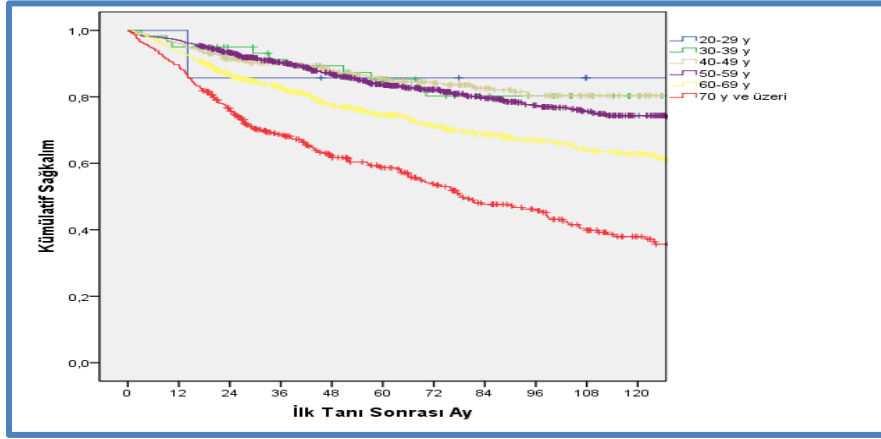
Tablo-4. 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının hastaların yaşlarına göre dağılımı.

Yaş Grupları	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl	10 Yıl
20-29 y	7	1	85,7	85,7	85,7
30-39 y	60	11	81,7	85,1	80,0
40-49 y	344	60	82,6	85,1	80,0
50-59 y	899	216	76,0	83,1	73,3
60-69 y	715	253	64,6	83,6	74,3
70 y üzeri	407	216	46,9	58,5	38,0

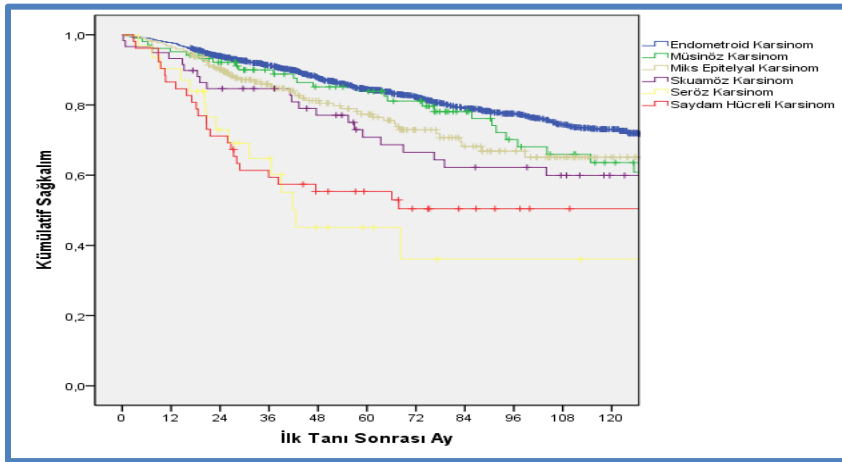
Tablo-5. Korpus uteri kanserinde, sağ kalımın histolojik alt tiplere göre dağılımı.

Histoloji	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl	10 Yıl
Endometroid Karsinom	1356	309	77,2	84,3	74,0
Müsinöz Karsinom	103	29	71,8	83,8	63,5
Miks Epitelyal Karsinom	222	52	76,6	77,3	64,8
Skvamöz Karsinom	59	24	59,3	71,0	60,1
Seröz Karsinom	31	15	51,6	45,6	37,3
Şeffaf Hücreli Karsinom	52	25	51,9	55,3	50,3

Yaş ilerledikçe sağ kalımlarda azalma dikkati çekmektedir. Korpus uteri kanserinde, sağ kalımın histolojik alt tiplere göre dağılımı Tablo-5 ve Şekil-2'de özetlenmiştir.



Şekil-1. Sağ kalım oranlarının hastaların yaşlarına göre dağılımı.

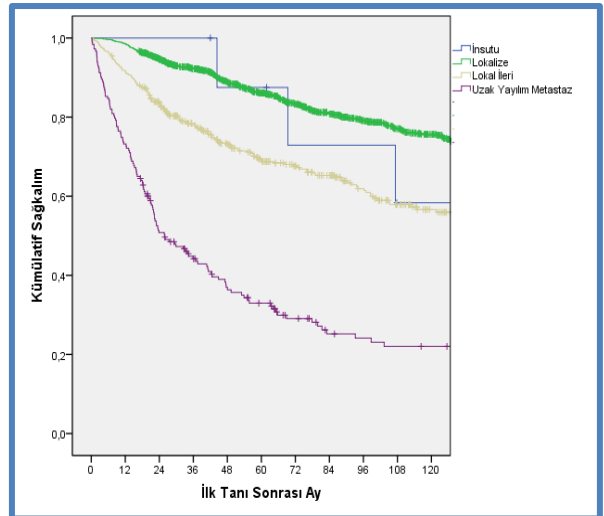


Şekil-2. Korpus uteri kanserinde, sağ kalımın histolojik alt tiplere göre dağılımı.

Buna göre histolojik alt tipler arasında, sağ kalım endometrioid ve müsinöz tiplerde anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.0001$). Hastalığın yayılım durumuna göre sağ kalım sürelerinin dağılımı ise Tablo 6 ve Şekil 3'de özetlenmiştir. Lokalize tümör, lokal ileri hastalık ve metastatik hastalık olarak gruplandırma yapıldığında, sağ kalımın sırasıyla anlamlı olarak azaldığı görülmektedir ($p < 0.0001$).

Tablo-6. Hastalığın yayılım durumuna göre sağ kalım sürelerinin dağılımı.

Evre	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl	10 Yıl
Lokalize Tm	1453	312	78,5	86,0	75,6
Lokal ileri	418	157	62,4	69,0	56,5
Uzak Yayılım Metastaz	183	133	27,3	33,0	22,3



Şekil-3. Hastalığın yayılım durumuna göre sağ kalım sürelerinin dağılımı.

Tartışma

Korpus uteri kanseri, dünya geneline bakıldığında jinekolojik kanserler arasında serviks uteri kanserinden sonra gelmektedir. Gelişmiş ülkeler arasında ise jinekolojik kanserler arasında ilk sırada korpus uteri kanseri gelmektedir. Ülkemizde de, gelişmiş ülkelerdeki verilere benzer şekilde ilk sırada korpus uteri kanseri gelmektedir. Buradaki değişikliğin önemli nedenlerinden biri, serviks kanserinin gelişmekte olan ülkelerde yüksek oranda görülmesidir. Korpus uteri kanserinin gelişmiş ülkelerde 74 yaşına kadar görülme hızı 14.7/100.000 ve ölüm hızı 2.3/100.000 iken gelişmekte olan ülkelerde görülme hızı 5.5/100.000 ve ölüm hızı 1.5/100.000 dir (4). Irksal, etnik ve bölgesel özelliklere göre bölgeler arasında görülme hızında çok farklılıklar bulunmaktadır. Bu da korpus uteri kanseri gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin önemini ortaya çıkarmaktadır.

Türkiye'nin en önde gelen üniversitelerinden olan Ege Üniversitesi Hastanesi, 1992-2017 yılları arasında toplam 55.585 kadın hastaya, kanser tanısıyla hizmet vermiştir. Bu hastalardan 8332'si jinekolojik kanser olup, 3379'u korpus uteri kanseri olgularından oluşmaktadır (%41,6). Türkiye'de gelişmiş ülkelerdekini benzer olarak korpus uteri kanseri ilk sıradadır ve hastanemiz verilerinde de ilk sırada bulunmuştur.

Korpus uteri kanserinde, cerrahi yaklaşım laparotomik veya minimal invaziv yolla olabilmektedir. Cerrahi yöntemler arasında sağ kalım farklılıklarının olmadığı geniş çalışmalarda gösterilmiştir (5). Hastanemizde de, kontraendikasyon olmadıkça hastalarımıza laparoskopik ya da robotik cerrahi ile minimal invaziv yaklaşım uygulamaktayız. Cerrahi yöntemlerin alt grup verileri olmadığı için sonuçlarımızı çalışmamızda ayrıca belirtmedik.

Dünya genelinde, korpus uteri kanserinin ortalama görülme yaşı 60'tır. 50-65 yaş aralığında en sık görülen jinekolojik kanser tipi olup, 40 yaşından önce nadir görülür. Hastanemizde olguların %83,7'sini 50 yaş üstündeki hastalar oluşturmaktadır. Olguların en sık görüldüğü yaş grubunu 50-59 arası hastalar oluşturmaktadır (%36,1). Bunu %31,4 ile 60-69 yaş arası hastalar takip etmektedir. 40 yaşın altındaki olgu sayısı %3 tür.

Histolojilerine göre dağılımı değerlendirildiğinde, dünya literatüründe en sık görülen histolojik alt tip %80 ile endometrioid tip adenokanserler oluşturmaktadır (6). Hastane verilerimiz de

incelendiğinde %87,1 oranında epitelyal kanserler görülmüştür ve en sık alt tip olarak endometrioid karsinom (%74) saptanmıştır. Bunu miks epitelyal tümörler (%10) ve müsinöz karsinom (%6,1) takip etmiştir. Tip 2 korpus uteri kanserleri arasında yer alan seröz karsinomlar (%1,7), şeffaf hücreli karsinomlar (%3,8) ve skuamöz karsinomlar (%4,4) daha az oranda görülmektedir. Epitelyal tümörlerin dışında mezenkimal tümörler %1,7 oranında görülmüştür. Mezenkimal tümörlerden en sık stromal sarkoma rastlanırken (%96,4); %1,8 oranında da leomyosarkom bulunmuştur. Literatürde de mezenkimal tümörler korpus uteri kanserlerinin yaklaşık %3'ü olarak bildirilmektedir ve oranlar hastanemiz sonuçları ile benzerdir.

Korpus uteri kanseri, genellikle semptom veren bir tümördür. Hastaların %90'ında vajinal kanama şikayeti olmaktadır. Hastayı hekime yönlendiren şikayeti nedeniyle, erken dönemde hastalara tanı konabilmektedir. Hastaların çoğunun erken dönemde tanı almaları ve çoğunun daha iyi prognoza sahip tip 1 korpus uteri kanseri olmaları nedeniyle sağ kalım oranları yüksektir. Hastanemizde medyan sağ kalım 120 aydır. Genel olarak beş yıllık sağ kalım %68,9 ve 10 yıllık sağ kalım %66 bulunmuştur. Hastaların büyük çoğunluğunu lokalize tümörler oluşturmaktadır. Uzak yayılım sadece %8,6 hastada saptanmıştır. Beş yıllık sağ kalım verilerine baktığımızda lokalize tümörlerde %86, lokal ileri tümörlerde %69 ve uzak yayılımı olan hastalarda %33'tür. İlerleyen yaşla beraber hastalığa bağlı sağ kalım azalmaktadır. Hastalığın en sık görüldüğü yaş grubunda beş yıllık sağ kalımlar %85 oranlarında iken, 70 yaş ve üzeri hastalarda anlamlı şekilde beş yıllık sağ kalım azalarak %58,5'e; 10 yıllık sağ kalım %38'lere düşmektedir. SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) veri tabanına dayanan Amerika verilerine baktığımızda beş yıllık sağ kalım lokalize tümörlerde %96, lokal ileri tümörlerde %70 ve uzak yayılımı olanlarda %18 olarak bildirilmektedir (7). Yine çalışmalara baktığımızda beş yıllık sağ kalımlar, endometrioid korpus uteri kanserlerinde %75-86 oranında bildirilirken, non-endometrioid kanser grubunda %35 olarak bildirilmiştir (8,9). Hastanemiz verilerinde de beş yıllık sağ kalım endometrioid kanserler için %84,3, müsinöz kanserler için %83,8 bulunurken, bu oran seröz kanserler için %45,6 ve şeffaf hücreli kanserler için %55,3 bulunmuştur. 41.120 korpus uteri kanseri olgusunun değerlendirildiği farklı bir çalışmada

beş yıllık sağ kalım erken evreler için %90,2 belirtilirken ileri evre hastalarda %48,8 olarak bildirilmiştir (10). Yine histolojik alt tiplere göre sınıflandırıldığında, hastalısız sağ kalım endometrioid alt tipte %89,6 iken seröz papiller ve şeffaf hücreli gibi diğer tiplerde %61,9 olarak bildirilmiştir (11). Hastane verilerimiz literatürdeki gelişmiş ülkelerden bildirilen sağ kalım verileri ile benzerlik göstermektedir. Bazı farklılıklar, hastane verilerimizde detaylı evreleme, histolojik derecelendirme gibi veriler olmadığı için birebir karşılaştırma yapılamamıştır.

Sonuç

Korpus uteri kanseri, jinekolojik kanserler arasında gelişmiş ülkelerdekine benzer şekilde en sık görülen kanserdir. Ege Üniversitesi Hastanesi, tüm kanser olgularında olduğu gibi, jinekolojik onkoloji alanında da uzun yıllardır yüksek standartlarda hizmet sunmaktadır. Çalışmamızda hastanemizde 25 yıllık süre içinde (1992-2017) 3379 korpus uteri kanseri olgusu değerlendirilmiştir. Sağ kalım sonuçlarımızın, gelişmiş ülkelerdeki veriler ile benzer olduğu görülmüştür.

Kaynaklar

1. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014-RAPOR._uzuun.pdf.
2. Cancer report 2010. Ed Tuncer Am, Moore M, Qiazio YL, Yoo KY, Tijama K, Özgül N, Gültekin M. Asian pacific organization for cancer prevention (APOCP) İstanbul 2010.
3. Jemal A, S, ege R, Ward E. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015; 65: 87.
5. Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD006655. DOI: 10.1002/14651858.CD006655.
6. Amant F, Moerman P, Timmerman D, Limbergen EV, Vergote I. Endometrial cancer. Lancet 2005; 366: 491-505.
7. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute.
8. Alektiar KM, McKee A, Lin O. Is there a difference in outcome between stage I-II endometrial cancer of papillary serous/clear cell and endometrioid FIGO grade 3 cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 54: 79-85.
9. Cirisano FD, Robboy SJ, Dodge RK. Epidemio-pathologic and surgicopathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. Gynecol Oncol. 1999; 74: 385-94.
10. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-1987 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. Semin Surg Oncol. 1994; 10: 31-46.
11. Tejerizo-García A, Jiménez-López JS, Muñoz-González JL, Bartolomé-Sotillos S, Marqueta-Marqués L, López-González G, Gómez JF. Overall survival and disease-free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients. Onco Targets Ther. 2013; 9: 1305-13.