

ENDOMETRİYUM KANSERLİ HASTALARDA GENEL SAĞKALIMI ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Birsen YÜCEL, A. Fırat ŞİŞMAN, Orhan KIZILKAYA, Mehmet ARSLAN,
Öznur AKSAKAL, Kubilay İNANÇ, Oktay İNCEKARA

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Endometriyum kanserli hastalarda genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin araştırılması amaçlandı. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 1990-2000 yılları arasında başvuran ve altı aydan daha uzun takip edilen 88 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Ortalama yaş 57.3 (27-80 yaş); menopoz durumu %79.5'i postmenopozal, %20.5'i premenopozal dönemde idi. Hastaların %27.3'ünde ek patoloji (diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı, v.b.) vardı. Hastaların %91'i adenokarsinom, %9'u ise diğer tip (leiomyosarkom, stromal sarkom, mikst müllerian tümör) histopatolojilere sahipti. Grade I %52.3, grade II %38.6, grade III %9.1 oranlarında bulundu. Miyometriyal invazyon derinliği endometriyuma invaze %6.8, yüzeysel miyometriyuma invaze %22.7, orta miyometriyuma invaze %44.3, derin miyometriyuma invaze %44.3 idi. Lenf nodu tutulumu %6.8 hastada görüldü. Evrelere göre dağılım: evre I %55.7, evre II %15.9, evre III %26.1, evre IV %2.3 idi. Ortalama takip süresi 42.6 ay (8-137) idi. Sekiz hastada (%9.1) oranında nüks görüldü ve ortalama nükslerin saptanma zamanı 8.4 ay (8-36) idi. On üç hastada (%14.8) oranında uzak metastaz görülürken en sık organ metastazı akciğere oldu. Ortalama uzak metastaz zamanı 21. ay (6-51 ay) oldu. Üç ve beş yıllık sağkalım sırasıyla %86.4 ve %77.3 olurken, üç ve beş yıllık hastaliksız sağkalım oranları %78.9 ve %73.5 olarak saptandı. Sağkalımı etkileyen prognostik faktörler, evre, histopatoloji, grade, yapılan tedavi şemaları, nüks-metastaz varlığı veya yokluğu sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı etkilerken, hastanın yaşı ve hastanın ek patolojiye sahip olması sağkalımı anlamlı olarak etkilememiştir.

Anahtar Sözcükler: Endometriyum kanseri; grade; prognostik faktörler; evre; sağkalım.

THE PROGNOSTIC FACTORS INFLUENCING THE OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

The goal of this study was to determine the prognostic factors influencing the overall survival in patients with endometrial cancer. Eighty-eight patients presented with endometrial cancer and followed up for more than six months in Radiation Oncology Clinic of Şişli Etfal Training and Research Hospital between 1990-2000 were evaluated retrospectively. The mean age of the patients was 57.3 years (range, 27-80 year). Seventy patients (79.5%) were in postmenopausal period and 18 patients (20.5%) were in premenopausal period. Twenty-seven point three percent of the patients had additional pathology such as diabetes mellitus, hypertension, heart disease, etc. Adenocarcinomas accounted for 91% of lesions histopathologically and the other histopathologic variants (leiomyosarcoma, stromal sarcoma, mixed mullerian sarcoma) accounted for 9% of lesions. According to their grade status; 52.3% were grade I, 38.6% were grade II, 9.1% were grade III. The percent depth of invasion into the myometrium was as following; 6.8% endometrium only, 22.7% superficial myometrium, 26.1% middle myometrium 44.3% deep myometrium and 6.8% of the patients had lenf node invasion. Fifty-five point seven percent of the patients were stage I, 15.9% were stage II, 26.1% were stage III and 2.3% were stage IV. The local failure developed in 8 patients (9.1%) and the median recurrence time was 8.4 months (range, 8-36 month). The distant metastases were diagnosed in 13 patients (14.8%). Average time of the distant metastasis was 21 months (range, 6-51 month). The most common distant metastasis was lung. The median follow-up was 42.6 months (range, 8-137 month). The 3 and 5 years overall survival rate were 86.4% and 77.3%. The 3 and 5 years disease-free survival rate were 78.9% and 73.5% respectively. According to this study, the prognostic factors influencing the overall survival in endometrial cancer were the disease's stage, histopathology, grade, the rapy models, the presence of local failure and distant metastases and these factors had statistically significant effect on the survival. Age and the presence of diabetes mellitus, hypertension etc. had no statistically significant effect on the survival.

Key Words: Endometrial cancer; grade; prognostic factors; stage; survival.

Başvuru tarihi: 29.9.2004 Kabul tarihi: 20.1.2007

İletişim: Dr. Birsen Yücel, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, 34377 Şişli, İstanbul.

Tel: +90 - 212 - 231 22 09 - 1802 e-posta: yucekbirsen@yahoo.com

Endometriyum kanserleri Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde en sık görülen jinekolojik tümörlerdir. Kadınlarda dördüncü sıklıkta bulunmaktadır. Erken evrede teşhis edilmeleri nedeniyle genellikle prognozları iyidir.^[1] Tipik olarak postmenopozal dönemde görülür. Bu kanserin %95'i 65-80 yaşlarında, %5'inden azı da 40 yaş altındaki kadınlarda görülmektedir.^[1]

Endometriyum kanserlerinde en sık görülen histopatolojik tip adenokarsinomdur, bunların %75'ini endometrioid tip oluşturmaktadır.^[2] Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yapmış olduğu endometriyum kanserlerine ait histopatolojik sınıflama:^[2]

Uterusun epitelial tümörleri: Endometrioid adenokarsinomlar (villoglandüler, sekretuar, silial hücre, skuamöz diferansiyasyon gösteren varyant), müsinöz adenokarsinom, seröz adenokarsinom, *clear cell* adenokarsinom, mikst hücreli adenokarsinom, skuamöz hücreli adenokarsinom, transisyonel hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom, diferansiye edilemeyen karsinomlar.

Uterusun mezenkimal tümörleri: 1. *Mezenkimal tümörler:* Düz kas tümörleri (leiomyoma, malign potansiyeli belli olmayan düz kas tümörleri, leiomyosarkomlar), endometriyal stromal tümörler, çeşitli mezenkimal tümörler. 2. *Mikst epitelial ve mezenkimal tümörler:* Adenofibroma, adenomyoma, adenosarkoma, karsinosarkoma, karsinofibroma.

Endometriyum kanserlerinde prognostik faktörler, histolojik tip, grade, miyometriyal invazyon, servikal tutulum, vasküler invazyon, peritoneal sitoloji statüsü, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumunun varlığı ya da yokluğudur. Histolojik tip, grade ve miyometriyal invazyon derinliği en önemli prognostik faktörlerdir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 1990-2000 yılları arasında başvuran 88 endometriyum kanserli hasta değerlendirildi. Çalışmaya altı aydan daha uzun takipli ve patolojik olarak değerlendirmesi tam yapılmış hastalar dahil edildi.

Radyoterapi PA/AP karşılıklı alan veya dört alan tekniği kullanılarak eksternal pelvik radyoterapi,

Co 60 teleterapi cihazı ile (45-50 Gy) yapıldı. Hastaların intrakaviter radyoterapisi (20-24 Gy) başka merkezlerde uygulandı.

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows ver. 10.0" programı kullanılarak yapıldı. Hesaplamalarda Kaplan-Meier yaşam fonksiyon testleri, Wilcoxon (Gehan) istatistik ve ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

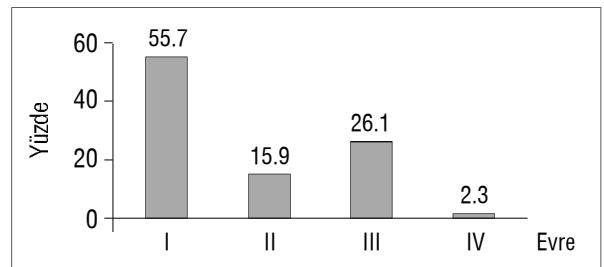
BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 57.3 (27-80 yaş) olup, %79.5'i (70 hasta) postmenopozal, %20.5'i (18 hasta) premenopozal dönemde bulunmaktaydı. Hastaların %62.5'i 50-70 yaş grubu içinde yer almaktaydı.

Histopatolojik olarak, hastaların %91'i (80 hasta) adenokarsinom (özellikle endometrioid tip olmak üzere), %9'u (8 hasta) diğer histopatolojik tiplerden (leiomyosarkom, stromal sarkom, mikst müllerian tümör) oluşmaktaydı. Hastaların %27.3'ünde diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp hastalığı ek patoloji olarak saptandı.

Grade I %52.3 (46 hasta), grade II %38.6 (34 hasta), grade III %9.1 (8 hasta) oranlarında bulundu. Miyometriyal invazyon derinliğine göre hastaların dağılımı endometriyuma invaze %6.8, yüzeysel miyometriyuma invaze %22.7, orta miyometriyuma invaze %26.1, derin miyometriyuma invaze %44.3 idi. Hastaların %6.8'inde (6 hasta) lenf nodu metastazı bulunmaktaydı. Hastalarda grade ile birlikte miyometriyal invazyon oranları Tablo I'de görülmektedir. Hastalığın evrelemesi TNM sınıflamasına göre yapıldı, evrelere göre dağılım Şekil I'de gösterilmiştir.

Hastaların 1'ine cerrahi, 2'sine radyoterapi, 64'üne cerrahi + radyoterapi + hormonoterapi, 1'ine cerrahi + kemoterapi, 4'üne radyoterapi + kemoterapi,



Şekil I. Evrelerin yüzde dağılımı.

Tablo I. Hastalarda grade ile birlikte miyometriyal invazyon oranları.

Derinlik	Grade I (%)	Grade II (%)	Grade III (%)
Endometriyum	8.6	5.9	–
Yüzeyel miyometriyum	34.8	11.8	–
Orta miyometriyum	28.3	17.6	50
Derin miyometriyum	28.3	64.7	50

15'ine cerrahi + radyoterapi + kemoterapi + hormonoterapi yapıldı.

Ortalama 42.61 ay (8-137 ay) takipte %9.1 oranında nüks geliştiği görüldü. Nüksler ortalama 8.4 ayda (8-36 ay) gelişti. Hastaların %14.8'inde uzak metastaz gelişirken, metastazlar ortalama hastalığın 21. ayında (6-51 ay) saptandı. Metastazlar en sık akciğere (%38.4) oldu. Batın içinde %30.8 oranında, %15.4 oranında karaciğerde, %15.4 oranında kemikte metastaz saptandı.

Tüm hastalar için üç ve beş yıllık sağkalım sırasıyla %86.4 ve %77.3; üç ve beş yıllık hastalıksız sağkalım ise %78.9 ve %73.5 oldu.

TARTIŞMA

Endometriyum kanserleri onkolojik tedaviler içinde iyi sonuçlar alınan bir grubu oluşturmaktadır. Klasik olarak tedavide cerrahi ve radyoterapi kullanımını bütün dünyada kabul görmektedir. Çoğu kanserlerde olduğu gibi endometriyum kanserlerinde de prognozu belirleyen yayılım lokal, lenfogen ve hematogen yollarla olmaktadır.

Yaşlı olgularda, yüksek grade ve derin miyometriyal invazyon oranı daha yüksek bulunmuş ve ileri yaş birçok seride kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir.^[3,4] PORTEC (In the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma) çalışmasında evre I 715 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada %50'den fazla miyometriyal invazyona sahip grade I ve grade II hastalarla, %50'den az miyometriyal invazyona sahip grade II ve grade III hastaları TAH-BSO sonrası radyoterapi (RT) için randomize edilmiştir. On yıllık relaps RT alan grupta %5 iken, almayan grupta %14 (p<.0001), 10 yıllık sağ kalım oranları RT alan grupta %66, RT almayan grupta %73 olup anlamlı fark bulunmamıştır (p=.09). Beş yıllık relaps riski 60 yaş altı hastalarda %3, 60-70 yaş aralığında %9, 70 yaş üzeri hastalarda %10 olarak bildirilmiştir. Grade II

hastalarda relaps riski %5 olup evre I hastalarda relaps risk kriterleri grade III, 60 yaş üzeri ve miyometriyum dışı %50 invazyon olarak saptanmıştır.^[5] Çalışmamızda hastaların menopoza durumuna göre istatistikler yapılmış olup, postmenopozal kadın hastalarda ortalama sağkalım süresi 87±8 ay, premenopozal kadın hastalarda ise sağkalım süresi 80±10 aydır. Hastaların menopoza durumu, sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilememiştir (p=0.9132).

Tanı anında prognozu belirleyen en önemli faktörler, evre, grade ve miyometriyal invazyon derinliğidir. Grade I hastalarımız için ortalama 42.6 aylık takipte genel sağkalım oranları %71.7, grade II için %76.4, grade III için %50 idi ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.0269).

Yüksek gradeli tümörlerde derin miyometriyal invazyon oranlarının ve nüks oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^[6,7] Evre I hastalarda grade, en önemli prognostik faktördür. Grade III tümörü bulunan hastalar üç ile beş kat relaps ve kanser ölüm riskiyle karşı karşıyadır.^[8,9] Stokes ve ark., evre I'de grade I'de %1.3, grade II'de %2, grade III'de %9 oranında nüks raporlamışlardır.^[10] Saptadığımız nükslerin %6.5'i grade I'de, %8.8'i grade II'de, %25'i grade III'de bulunmaktaydı. Artan grade ile birlikte derin miyometriyal invazyon derinliği ve lenf nodu metastazının arttığı görülmüştür. Tablo I'de görüldüğü gibi çalışmadaki hastalarda grade ile birlikte derin miyometriyal invazyon oranları da artmaktadır. Birçok çalışmada, miyometriyal invazyon derinliğinin grade'e göre daha az öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak kappiller ve lenfatiklerin subseroza da yerleşmeleri nedeniyle, özellikle miyometriyum dışı 1/3 kısmına ulaşan tümörlerde artmış relaps ve daha kötü sağkalım oranları bulunmaktadır. 153 hastalı bir serinin analizinde, tümörün serozaya uzaklığı relaps ve kansere bağlı ölümdede güçlü bir prediktör faktör olarak gösterilmiştir.^[9,11,12]

Lenfovasküler invazyon relaps riskinden bağımsız olarak özellikle uzak metastaz için önemlidir.^[8,13] Evre I-III 609 endometriyum kanserli hastada, lenfovasküler invazyonu olanlarda beş yıllık relaps %39, lenfovasküler invazyonu bulunmayanlarda ise %19 olarak saptanmıştır.^[13] Bizim hastaların 6'sında lenf nodu tutulumu bulunmaktaydı ve hastaların hepsi grade III olup, tümü derin miyometriyal invazyona sahipti. Bu hastaların 5'inde uzak metastaz gelişmişti.

Evrelere göre sağkalım oranları evre I'de %85.7, evre II'de %78.6, evre III'de %43.5 olup, evre IV'de ise 2 hasta vardı ve 2 hasta da ilk bir yıl içerisinde hayatını kaybetmişti. Beklenildiği gibi evre ile sağkalım arasında da istatistiki anlamlılık vardı (p=0.0001).

Histopatolojik olarak papiller seröz, skuamöz indifferansiye ve *clear cell* histolojide tedavi sonuçları kötüdür. Birçok çalışmada papiller seröz ve *clear cell* karsinomların grade III endometrioid karsinoma benzer relaps ve sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. FIGO'nun 25. yıllık toplantısında, evre I 3996 hasta histopatolojik yönden analiz edilmiştir. Beş yıllık sağ kalım oranları papiller seröz karsinomlarda %72, *clear cell* karsinomlarda %81, grade III endometrioid karsinomlarda %76 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle bu hastaların grade III endometrioid karsinomlar gibi tedavi edilmeleri gerektiği düşünülmektedir.^[14] Bizim en sık karşılaştığımız histopatolojik tip adenokarsinom olup, bunun dışında uterusun sarkomları bulunmaktaydı. Histopatolojik tipler ile sağkalım arasındaki ilişkide anlamlı bulundu (p=0.0001).

Hastalığın etyolojisinde rol oynayan diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite gibi ek patolojinin varlığının sağkalım üzerine olan etkisi araştırıldığında, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı etkilmediği görüldü (p=0.3224). Ek patolojiye sahip 24 hastanın 8'i hayatını kaybetmiş ve bu grup için ortalama 42.6 aylık takipte genel sağkalım oranı %69.2 olarak bulunmuştur.

GOG-99 (Gynecologic Oncology Group) çalışması grade bakılmaksızın evre IB, IC ve IIA 392 hastayı TAH-BSO ve lenfadenektomi sonrası RT için randomize etmişlerdir. İki yıllık relaps riski RT alan grupta %3, RT almayan grupta %12 (p<.01), dört yıllık sağkalım oranları RT alan grupta %92,

RT almayan grupta ise %86 (p=.56) olarak saptanmıştır.^[15] Çalışmamızda tüm evreler için tedavi modaliteleri, nüks ve metastazın varlığı sağkalımı etkilemiştir (p değerleri sırasıyla; p=0.0001, p=0.001, p=0.001). Hastaların 8'inde (%9.1) nüks gelişmiş ve bu hastaların tümü ilk iki yıl içinde hayatını kaybetmiştir. Nüks gelişen grup için beş yıllık sağkalım %0.0 olarak saptanmıştır. Metastaz gelişimi ise 13 hastada (%14.8) görülmüş ve bu grup içinde genel sağkalım %7.7 oranında bulunmuştur. En sık metastaz görülen viseral organ akciğer olmuştur (%38.4).

Çalışmamızda yer almamakla beraber son yıllarda moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda birçok prognostik faktörler gösterilmiştir. PTEN ve KRAS mutasyonları iyi prognoz, HER-2 overekspresyonu, EGFR overekspresyonu, TP53 gen mutasyonu ve anöploidi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Ancak bunların tedavideki yerleri henüz tarifi edilememiştir. Hedefe yönelik tedaviler ümit vaat ediyor gözükmektedirler.^[16,17]

Sonuçta, elimizde mevcut verilerle endometriyum kanserlerindeki sağkalım beklentisinin değerlendirilmesinde, evre, histopatoloji, grade, yapılan tedavi şemaları, nüks-metastaz varlığı veya yokluğu sağkalımı anlamlı etkilerken, hastanın yaşı ve hastanın ek patolojiye sahip olması sağkalımı anlamlı olarak etkilememiştir.

Jinekolojik tümörler içinde ilk sırayı alan endometriyum kanserlerinin temel tedavi yaklaşımı cerrahidir. Sitopatolojik çalışmalar adjuvan tedavi (radyoterapi, kemoterapi gibi) kararını verdiren en önemli çalışmalardır. Uzun hastaliksız ve toplam sağkalım için hastaların sitopatolojik değerlendirmelerinin ayrıntıları ile dikkatli, doğru yapılması ve gerekli tüm tedavi modalitelerinin birlikte uygulanması bir zorunluluktur.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56(2):106-30.
2. Kurman RJ, (editor). Blaustein's pathology of the female genital tract: endometrial carcinoma. 4th ed., New York: Springer-Verlag; 1994. p. 439-86.
3. Glasburn JR, Brady LW, Grigsby PW. Endometrium. In: Perez CA, Brady LW, JB, editors. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia:

- Lippincott Company; 1992. p. 1203-20.
4. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Gynecologic tumors. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1993. p. 1152-225.
 5. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003;89(2):201-9.
 6. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, et al. Clinical stage I endometrial cancer: results of adjuvant irradiation and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(2):379-85.
 7. Park PC, Grigsby PW, Hyman BM, Norris HJ. Corpus: epithelial tumors. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. *Principles and practice of gynecologic oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992. p. 663-93.
 8. Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1234-41.
 9. Scholten AN, Creutzberg CL, Noordijk EM, Smit VT. Long-term outcome in endometrial carcinoma favors a two- instead of a three-tiered grading system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(4):1067-74.
 10. Stokes S, Bedwinek J, Kao MS, Camel HM, Perez CA. Treatment of stage I adenocarcinoma of the endometrium by hysterectomy and adjuvant irradiation: a retrospective analysis of 304 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(3):339-44.
 11. Suzuki C, Matsumoto T, Sonoue H, Arakawa A, Furugen Y, Kinoshita K. Prognostic significance of the infiltrative pattern invasion in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Pathol Int* 2003;53(8):495-500.
 12. Lindauer J, Fowler JM, Manolitsas TP, Copeland LJ, Eaton LA, Ramirez NC, et al. Is there a prognostic difference between depth of myometrial invasion and the tumor-free distance from the uterine serosa in endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2003;91(3):547-51.
 13. Briët JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA, et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):799-804.
 14. Hamilton CA, Liou WS, Osann K, Berman ML, Husain A, Teng NN, et al. Impact of adjuvant therapy on survival of patients with early-stage uterine papillary serous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):839-44.
 15. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):744-51.
 16. Mariani A, Sebo TJ, Katzmann JA, Keeney GL, Roche PC, Lesnick TG, et al. Pretreatment assessment of prognostic indicators in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(6):1535-44.
 17. Lukes AS, Kohler MF, Pieper CF, Kerns BJ, Bentley R, Rodriguez GC, et al. Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer* 1994;73(9):2380-5.