

ENDOMETRİUM KANSERİNDE SAĞKALIMI ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Ateş KARATEKE, Selçuk SELÇUK, Mehmet Reşit ASOĞLU, Niyazi TUĞ, Çetin ÇAM, Ahmed NAMAZOV, Seda ÇAKIR

Zeynep Kamil Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada endometrium kanseri olgularında sağ kalımı etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntemler: Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde 2001-2010 yılları arasında opere olmuş 172 endometrium kanseri olgusunun yaş, cerrahi evre, tümör histopatolojik tip, grade, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler alan tutulumu ve lenf nodu tutulumu ve sağ kalım verileri kaydedildi. Hastalar 1988 FIGO kriterlerine göre evrelendi. Prognostik faktörlerin 5 yıllık sağ kalım oranları ve sağkalım süresi üzerindeki etkileri araştırıldı.

Bulgular ve sonuç: Operasyonun üzerinden en az beş yıl geçmiş 52 olgunun beş yıllık sağ kalım oranı % 76.9 olarak hesaplandı. Histolojik tip, LVI ve LN metastazı 5 yıllık sağkalım oranları üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan prognostic faktörler olarak bulundu. Cerrahi evre, histolojik tip, grade, LVI, LN metastazı ve myometrial invazyon derinliği sağkalım süresini anlamlı olarak etkileyen prognostic faktörler idi.

Anahtar kelimeler: endometrium kanseri, beş yıllık sağkalım, sağkalım

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9 Sayı: 1 Sayfa: 42- 6

SUMMARY

PROGNOSTIC FACTORS AFFECTING SURVIVAL IN ENDOMETRIAL CARCINOMA

Objective: Factors affecting survival in endometrial cancer patients were aimed to be investigated.

Material and methods: Survival, age, histopathologic diagnosis, stage, grade and lymphovascular space involvement of 172 endometrial cancer patients operated in Zeynep Kamil Hospital between 2001-2010 years were analyzed retrospectively. All patients were staged according to 1988 FIGO criteria. The effect of prognostic factors on 5 years survival rate and overall survival was evaluated.

Results and conclusion: Five years survival of 52 patients whom were operated at least 5 years ago was 76.9%. There were significant effect of histological type, LVI and LN metastasis on five years survival rate. Furthermore; surgical staging, histological type, grade, LVI, LN metastasis and degree of myometrial invasion were found to be significant factors effected overall survival.

Key words: endometrial carcinoma, five years survey, overall survey

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9 Issue: 1 Pages: 42- 6

Yazışma adresi: Selçuk Selçuk, Zeynep kamil Hastanesi, Üsküdü, İstanbul

Tel.: (0505) 358 02 03

e-posta: md_sel@hotmail.com

Alındığı tarih: 06.04.2011, revizyon sonrası alınma: 04.11.2011, kabul tarihi: 22.11.2011, online yayım tarihi: 08.12.2011

GİRİŞ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir⁽¹⁾. Endometrium kanseri insidansının postmenopozal hormon replasmanı, artan yaşam beklentisi, yüksek sensitif tanısal modaliteler nedeniyle artmakta olduğu kabul edilmektedir⁽²⁾. Bu çalışmada endometrium kanseri sağ kalımına etki eden faktörlerin retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji kliniğinde 2001-2010 tarihleri arasında endometrium kanseri nedeniyle opere edilen toplam 172 hasta retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik incelenmenin başka merkezde yapıldığı 4 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Bütün hastalar 1988 FIGO kriterlerine uygun sınıflandırıldı⁽³⁾. Myometrial invazyon derinliği > 1/2 olan, istmus-serviks tutulumu ve ektrauterin hastalığı olan, tümör çapı 2 cm'den fazla olan, skuamöz, seröz, clear cell histolojisine sahip olan hastalarda pelvik ve/veya para-aortik lenf nodu diseksiyonu (LND) uygulandı. Para-aortik LND uygun hastalarda, hastaların obezitesi ve komorbiditesi göz önüne alınarak inferior mezenterik arter üstü ve altında uygulandı. Evre 1a-1b grade 1-2 hastalarında postoperatif radyoterapi uygulanmadı. İleri evre ve grade III endometrioid tip endometrium kanseri olgularına post-operatif eksternal pelvik veya genişletilmiş alan radyoterapisi veya brakiterapi veya kemoterapi (paclitaksel 175 mg/m² + karboplatin, 4-6 kür). Seröz papiller veya clear cell karsinom histolojisine sahip hastalarda evre ve grade'e bakılmaksızın post-operatif kemoterapi uygulandı. Hastaların sağkalım, yaş, histopatolojik tanı, evre, grade, lenfovasküler alan tutulumu (LVİ), lenf nodu (LN) metastaz verileri kaydedildi. Veriler yüzde veya ortalama ± standart sapma (SS) olarak sunuldu. İstatistiksel değerlendirme için Chi-square, Fisher's exact testi and Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlık ölçümü p=0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

172 hastadan hastanemizde patolojik tanı alan 168 hastanın demografik özellikleri: yaş=60,1 ± 9,5 yıl, parite=3.01 ± 2,3. 28 hastaya total abdominal

histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO), 75 hastaya TAH+BSO+pelvik LND uygulandı. Hem pelvik hem para-aortik LND uygulanan hasta sayısı ise 69 idi. Örneklenen ortalama pelvik ve para-aortik LN sırasıyla, 16,14±11,4 ve 4,31±3,4 idi.

144 hastada endometrioid tip, 24 hastada ise non-endometrioid tip adenokarsinom mevcuttu. Non-endometrioid tip adenokarsinomların alt tipleri şunlardı: clear cell (n=3), papiller seröz (n=12), miks (n=5), musinöz (n=3) ve undiferansiye (n=1). 86 hasta 60 yaşından küçük idi, geri kalan 82 hastanın yaşı 60'dan büyüktü. 1988 FIGO kriterine göre 137 hasta evre I, 6 hasta evre II, 22 hasta evre III ve 3 hasta evre IV idi. Çalışma grubunda 64 grade I, 61 grade II ve 43 grade III endometrium adenokarsini olgusu mevcuttu. Tümör çapı 50 hastada 2 cm'den küçük, 118 hastada ise en az 2 cm idi. 101 hastada tümör myometrium 1/2 iç kısmına sınırlıyken, 67 hastada ise bu sınırı aşan tümör infiltrasyonu vardı (Tablo I). LVI 61 hastada pozitif, 107 hastada negatifti. Lenf nodu örnekleme yapılan 144 hastanın 18'de LN tutulumu mevcuttu.

Tablo I: 52 endometrium kanseri olgusunda 5 yıllık sağkalım oranları.

		n	%	p
Yaş (yıl)	<60	31	83.9	0.267
	≥60	21	66.7	
FIGO evre	I	36	83.3	0.171
	II	5	80.0	
	III	8	62.5	
	IV	3	33.3	
Histolojik grade	I	15	93.3	0.096
	II	22	77.3	
	III	15	60.0	
Lenfovasküler tutulum	Hayır	27	92.6	0.014
	Evet	25	60.0	
Lenf nodu metastazı	Hayır	43	83.7	0.035
	Evet	9	44.4	
Histolojik tip	Endometrioid	44	86.4	0.001*
	Non-endometrioid	8	25.0	
Myometrial invazyon	<1/2	25	88.0	0.135
	≥1/2	27	66.7	
Tümör çapı	<2 cm	15	86.7	0.485
	≥2 cm	37	73.0	

Beş yıllık sağkalım:

En az 5 yıl önce opere olan 52 hastada 5 yıllık sağkalım oranı % 76,9 idi. 52 endometrium kanser olgusunda 5 yıllık sağkalım oranları Tablo I'de verildi. 60 yaş altındaki

hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %83,9 iken, 60 yaş üstündeki hastalarda bu oran %66,7 idi. Bu hasta gruplarında 5 yıllık sağkalım açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.267$).

Evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları evre I'de %83,3, evre II'de %80, evre III'de %62,5 ve evre IV'de %33,3 idi. Evreler arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.171$).

Endometrioid tip adenokarsinom olgularında 5 yıllık sağkalım %86,4 iken, non-endometrioid tip adenokarsinom olgularında bu oran %25 idi. Endometrioid tip ve non-endometrioid tip endometrium kanseri tipleri arasında sağkalım kalım açısından anlamlı farklılık vardı ($p=0.001$).

Grade I-III olgularında 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 93,3, % 77,3 ve % 60 idi. Grade I-III grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.096$).

LVI olan ve olmayan olgularda 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla, % 60 ve % 92,6 idi. Bu iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.014$). LN tutulumu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım oranları açısından farklılık bulundu (sırasıyla % 44,4 ve % 83,7, $p=0.035$).

Tümör çapı $2\text{ cm} >$ ve $2\text{ cm} \leq$ olan olgular arasında 5 yıllık sağkalım oranları farklı değildi (sırasıyla %86,7 ve % 73, $p=0.485$). Myometrium invazyonu $1/2$ 'den az ve fazla olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla % 88 ve % 66,7, $p=0.135$).

Kaplan-Meier sağkalım analizi:

Kaplan-Meier sağkalım analizi postoperatif dönemde düzenli takip edilen 106 hastada uygulandı (Şekil 1a-f). Bu hastalarda sağkalım 18-111 ay arasında değişmekteydi. Çalışmamızda 60 yaş sınırının sağkalımı önemli ölçüde etkileyen faktör olmadığı görüldü. Ancak, cerrahi evre, histolojik grade, LVI, LN tutulumu ve myometrial invazyon derinliğinin sağkalım için önemli faktörler olduğu görüldü (Tablo II).

Tablo II: 106 endometrium kanseri olgusunda genel sağkalım analizi (Kaplan-Meier sağkalım analizi).

	P
Yaş	0.127
Evre	0.015
Histolojik tip	0.000
Grade	0.040
Lenfovasküler tutulum	0.001
Lenf nodu metastazi	0.001
Myometrial invazyon	0.017
Tümör çapı	0.296

TARTIŞMA

Endometrium kanseri dünyada en sık görülen jinekolojik kanserdir^(4,5). Hastaların çoğunda tanı anında kanser endometriuma sınırlı olup 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık % 80'dir⁽⁶⁾. Hasta yaşı, histolojik grade, LVI, myometrial invazyon derinliği ve LN metastazi sağkalım için belirteçler olarak tanımlanmıştır^(7,8). Prognostik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmek için optimum tedavi gerekmektedir. Çalışmamızda histolojik grade, LVI ve LN metastazının 5 yıllık sağkalımı anlamlı şekilde değiştirdiği görüldü. Ayrıca cerrahi evre, histolojik tip, LVI, LN metastazi ve myometrial invazyon derinliğinin genel sağkalımı etkileyen önemli faktörler olduğu tespit edildi.

Endometrium kanseri endometrioid ve non-endometrioid tip (seröz papiller, clear cell, musinöz, undiferansiye, mikst) olarak sınıflandırılmıştır⁽⁹⁾. Endometrioid tip kansere kıyasla non-endometrioid tip endometrium kanseri daha düşük sağkalıma sahiptir⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda non-endometrioid tip tümöre sahip hastalarda sağkalım daha düşüktü.

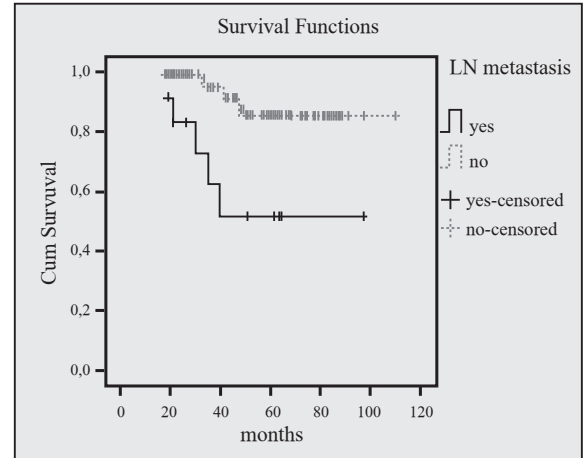
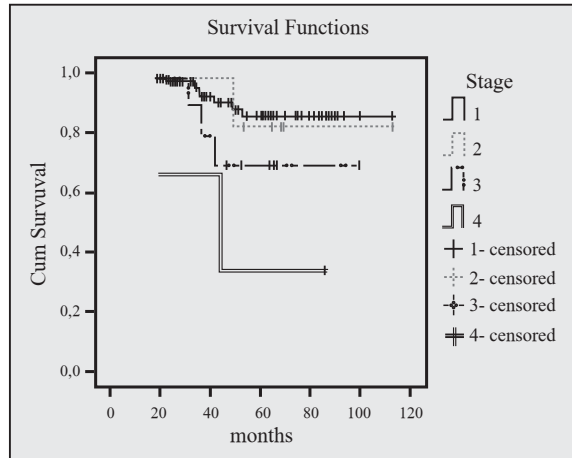
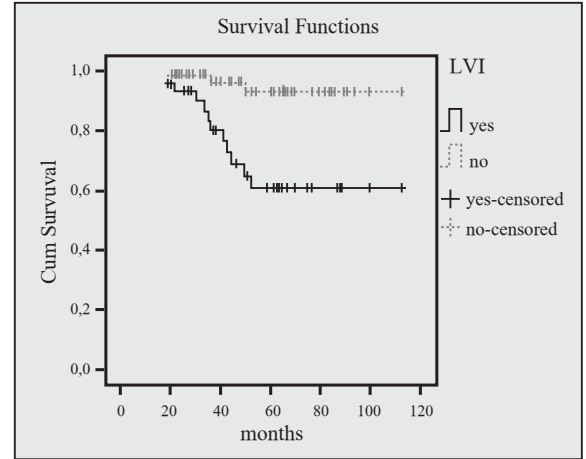
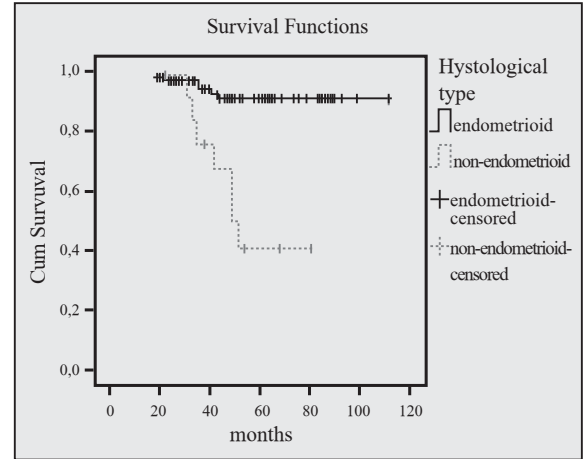
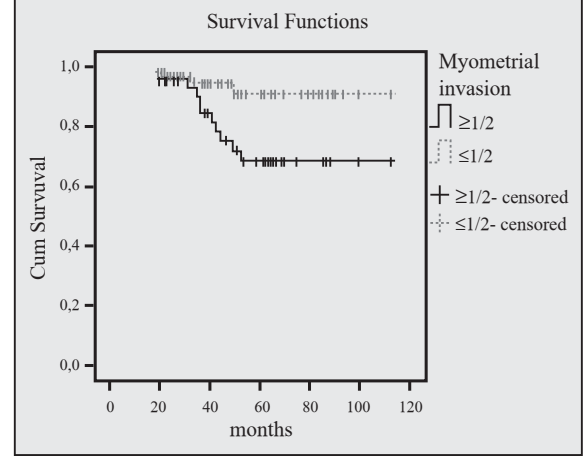
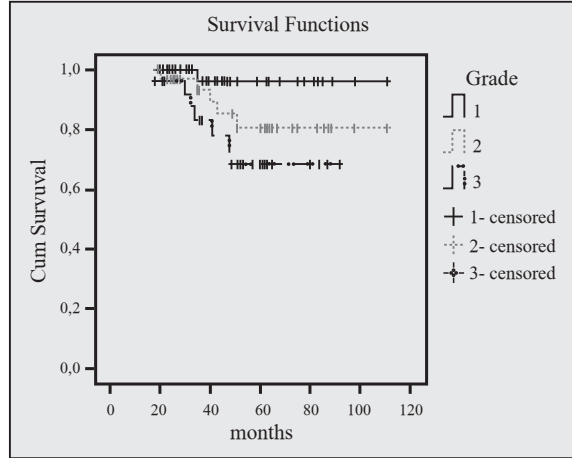
Endometrium kanserinin prognostik faktörleri arasında cerrahi evre en fazla öneme sahip faktörlerden biridir⁽²⁾. Abeler ve arkadaşlarının düzenlediği geniş bir çalışmada 5 yıllık sağkalım oranları evre I için % 83, evre II için % 75, evre III için % 42 ve evre IV için %26 olarak rapor edilmiştir⁽¹¹⁾. Çalışmamızda 5 yıllık sağkalım oranları hesaplandı. Evre I-IV için sağkalım oranları sırasıyla, %83,3, %80, %62,5 ve %33,3 olarak bulundu. LN metastazi, grade, myometrial invazyon, adneksiyal tutulum cerrahi evreyi etkilediğinden dolayı cerrahi evre önemli prognostik faktörlerden biri haline gelmektedir.

Tümör grade'nin de sağkalımı etkilediği bilinmektedir⁽²⁾. Literatürde, histolojik grade ile myometrial invazyon, LN metastazi arasında ilişki bilinmektedir ve grade ile sağkalım arasında ters orantı vardır. Literatürde 5 yıllık sağkalım oranları grade I için %71-88, grade II için %60-79 ve grade III için %32-65 olarak rapor edilmiştir⁽¹²⁻¹⁵⁾. Çalışmamızda grade I-III'e göre 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %93,3, %77,3 ve %60 ve bu oranların literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmamızda 5 yıllık sağkalım ile grade arasında istatistiksel ilişki bulunamadı. Hasta sayısının az olması bu durumun nedeni olarak kabul edilebilir. Ancak genel sağkalım analizleri sonucu grade I-III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edildi.

Myometrial invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumunun endometrium kanseri sağkalımını etkilediği bilinmektedir⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Jones ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, derin myometrial invazyonu olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranı %60 iken invazyon olmayan olgularda bu oran %80 olarak gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Çalışmamızda derin myometrial invazyonu olan ve olmayan olgularda 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %66,7 ve %88 olarak hesaplandı, ancak istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı. Ancak genel sağkalım analizinde myometrial invazyonun sağkalım üzerine önemli etkisi olduğu görüldü.

Cerrahi evre, histolojik grade ve myometrial invazyon derinliği arttıkça LN metastazı oranları artmaktadır⁽⁹⁾. Kötü prognoz faktörleri düşük sağkalım oranını yansıtmaktadır. Çalışmamızdaki bulgular bu hipotezi desteklemektedir. Biz çalışmamızda LN metastazı olan ve olmayan hastalar arasında 5 yıllık sağkalım açısından anlamlı farklılık olduğunu tespit ettik. Ayrıca genel sağkalım analizinde LN tutulumunun sağkalım için önemli faktör olduğu görüldü ($p=0,001$).

Figure 1: Tüm hastaların Kaplan-Meier sağkalım analizi.



Sonuç olarak

- 1- Analiz edilen hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %76,9 idi.
- 2- Histolojik tip, LVI ve LN metastazının 5 yıllık sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi vardı.
- 3- Genel sağkalım analizleri sonucunda cerrahi evreleme, histolojik tip, grade, LVI, LN metastazı ve myometrial invazyon derinliğinin sağkalımı etkileyen anlamlı faktörler olduğu tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58: 71- 96.
2. Kim JW, Kim SH, Kim YT, Kim DK. Clinicopathologic and biological parameters predicting the prognosis in endometrial cancer. *Yonsei Med J.* 2002; 43: 769- 78.
3. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). FIGO stages, 1988 revision. *Gynecol Oncol.* 1989; 35: 125- 7.
4. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 10- 30.
5. Society CC. Canadian Cancer Statistics 2006; Toronto, Canada. April 2006, ISSN 0835- 2976.
6. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat.* 2001; 6: 47- 86.
7. Keskin N, Buyru F, Benginsu E, Sühaoğlu Y, Berkman S. Factors influencing the prognosis of endometrial carcinoma. *T Klin J Gynecol Obst* 1996, 6: 254- 8.
8. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Announcements: FIGO stages-1988 revision. *Gynecol Oncol.* 1989; 35: 125- 7.
9. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer.* 1987; 60: 2035- 41.
10. Dunton CJ, Balsara G, McFarland M, Hernandez E. Uterine papillary serous carcinoma: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1991; 46: 97- 102.
11. Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population. *Cancer.* 1991; 67: 3093- 103.
12. Wolfson AH, Sightler SE, Markoe AM, Schwade JG, Averette HE, Ganjei P, et al. The prognostic of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 1992; 45: 142- 6.
13. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and Stage I disease. *Cancer.* 1983; 51: 1705- 9.
14. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer.* 1987; 60: 2035- 41.
15. Pfeleiderer A, Kleine W, Maier T, Schwörer D, Geyer H, Kaufmehl K. Prognostic factors and endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1989; 10186- 91.
16. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium:AGOG study. *Gynecol Oncol.* 1991; 40: 55- 60.
17. Lee KR, Vacek PM, Belinson JL. Traditional and nontraditional histopathologic predictors of recurrence in uterine endometrioid adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1994; 54: 10- 8.
18. Marizale P, Atlante G, Pozzi M, Diotallevi F, Lacovelli A. 426 cases of stage I endometrial carcinoma: A clinicopathological analysis. *Gynecol Oncol.* 1989; 32: 278- 81.
19. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol.* 1984; 63: 825- 32.
20. Jones HW. Treatment of adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol Surv.* 1975; 30: 147- 69.