

İLERİ EVRE YÜKSEK GRADE ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA SAĞKALIM SONUÇLARI

SURVIVAL RESULTS OF PATIENTS WITH HIGH-GRADE AND ADVANCED-STAGE ENDOMETRIAL CANCER

Alpaslan Kaban¹, Samet Topuz², Hamdullah Sözen², Yavuz Salıhoğlu²

ÖZET

Amaç: İleri evre (FIGO III-IV) yüksek gradeli endometrium kanserli hastaların genel sağkalım ve hastaliksiz sağkalımlarını değerlendirmek

Metod: 2003-2014 yılları arasında endometrial kanser nedeniyle opere edilen ve patoloji raporuna göre evre III-IV seröz, berrak hücreli, karsinosarkom, mikst(endometrioid+no-endometrioid), grade 3 endometrioid ve undiferansiye histolojik tiplere sahip hastalar çalışma için seçildi. Herbir histolojik tip için Kaplan-Meier sağkalım analizi ile genel sağkalım ve hastaliksiz sağkalım süreleri hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya medyan yaşı 65 (37-86) olan toplam 85 hasta alındı. 56 hasta (%65.9) evre III, 29 hasta (%34.1) evre IV idi. En sık görülen histolojik tip karsinosarkom (%25.9;n=22), ardından sırayla mixed (%22.4; n=19), serous (%17.6;n=18), grade 3 endometrioid (%17.6;n=15), berrak hücreli (%8.2;n=7) ve undiferansiye (%4.7; n=4) idi. Ortalama 37.1 aylık (1-148) bir takip süresi boyunca 63 hastada (%74.1) nüks görülmüş, 60 hasta (%70.6) ölmüştü. Genel sağkalım oranı %29.4 idi. En yüksek sağkalım oranları mikst tip ve grade 3 endometrioid tipte (42.1% ve %40) görüldü, ardından sırayla seröz (%33.3) ve berrak hücreli (%28.6) ve karsinosarkomda (%13.6) idi, undiferansiye tipte sağkalım yoktu (% 0.0). Kaplan-Meier sağkalım analizine göre, median hastaliksiz sağkalım ve genel sağkalım süreleri seröz tip için 24 ve 49 ay, grade 3 endometrioid tip için 28 ve 34 ay, mikst tip için 15 ve 27 ay, karsinosarkom için 10 ve 21 ay, berrak hücreli için 9 ve 18 ay, undiferansiye tip için 3 ve 4 ay hesaplandı.

Sonuç: İleri evrede tespit edilmiş yüksek gradeli endometrial kanserli hastaların medyan hastaliksiz ve genel sağkalım süreleri, bu çalışmanın verilerine göre 12 ve 28 aydır. Hastaların % 74.1'i nüksetmektedir. En kötü prognoz undiferansiye tiplerdedir. Grade3 endometrioid ve mikst tiplerde prognoz nispeten daha iyi görünmektedir.

Anahtar sözcükler: seröz, berrak hücreli, karsinosarkom, mikst, grade 3 endometrioid ve undiferansiye

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the overall survival and disease-free survival in patients with advanced-stage(FIGO III-IV) and high-grade endometrium cancer

Patients and Methods: Patients with operated due to endometrial cancer between 2003-2014 and detected FIGO-stage III-IV serous, clear-cell, carcinosarcoma, mixed, grade 3 endometrioid, and undifferentiated histological types according to postoperative pathology report were selected for the study. Overall survival and disease-free survival times were calculated by Kaplan-Meier survival analysis for each histologic type.

Results: A total of 85 patients with a median-age of 65(37-86) were included in the study. Of them, 56(65.9%) were stage-III and 29(34.1%) were stage-IV. The most common histological-type was carcinosarcoma(25.9%, n=22) followed by mixed(22.4%,n=19), serous(17.6%,n=18), grade 3 endometrioid(17.6% cell (8.2%,n=7) and undifferentiated(4.7%,n=4). During a mean follow-up of 37.1 months(1-148), 63 patients(74.1%) had recurrence and 60 patients(70.6%) died. The overall survival rate was 29.4%. The highest survival rates were mixed type and grade 3 endometrioid types(42.1% and 40%) followed by serous(33.3%) and clear-cell(28.6%) and carcinosarcoma(13.6%) and no survival in undifferentiated type. Median disease-free survival and overall survival were 24 and 49 months for serous type, 28 and 34 months for grade 3 endometrioid type, 15 and 27 months for mixed type, 9 and 18 months for clear cell, 10 and 21 months for carcinosarcoma, 3 and 4 months for the undifferentiated type

Conclusion: The median disease-free and overall survival of patients were 12 and 28 months, respectively, according to the data of this study. 74.1% of the patients relapse. The worst prognosis is with undifferentiated types. The prognosis for Grade-3 endometrioid and mixed-types seems to be relatively better.

Key words: serous, clear cell, carcinosarcoma, mixed, grade 3 endometrioid and undifferentiated

Geliş Tarihi: 05/10/2017

Kabul Tarihi: 13/12/2017

¹Sağlık Bakanlığı, Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum, İSTANBUL, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Doğum, İSTANBUL, Türkiye

İletişim: Dr. Alpaslan Kaban

Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İSTANBUL, Türkiye

Tel: 0 532 260 96 84

E-posta: mail: alpaslankaban@gmail.com

Giriş

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Hastaların %70-80'inde hastalık erken evrede (FIGO I-II) tespit edilebilmektedir. Grade 1-2 endometrioid histoloji varlığında erken evrelerde %70-90 beş-yıllık sağkalım oranları vardır (1,2).

Yüksek gradeli endometrium kanserleri ise heterojen, klinik olarak agresif tümörler grubudur. Bunlar grade 3 endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, undiferansiye karsinom ve karsinosarkom histolojik altgruplarını içerir (3,4).

Bu çalışmada ileri evre yüksek gradeli endometrium kanserli hastaların (grade 3 endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, undiferansiye karsinom ve karsinosarkom) sağkalım sonuçlarını inceledik. Herbir histolojik tip için hastaliksız ve genel sağkalım oranlarını hesapladık.

Yöntem

Bu çalışma için, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesinde 2003-2014 yıllarında opere edilmiş ve postoperatif patoloji raporlarına göre seröz, berrak hücreli, karsinosarkom, mikst (endometrioid ve non-endometrioid birlikte, herbir komponent en az %10), grade 3 endometrioid ve undiferansiye histoloji saptanmış hastalar tarandı. Yüksek riskli histolojik tipe sahip endometrium kanseri olan 274 hasta bulundu. Bu hastalardan, evre III-IV olan 88 hasta seçildi. 2 hastanın takip bilgisi elde edilemediğinde, 1 hasta postoperatif dönemde öldüğünden çalışmadan çıkarıldı. Evre III-IV olan 85 hasta (%31) çalışmaya alındı. 85 hastada yaş, FIGO evresi, histolojik tip, takip süresi, nüks ve ölüm oranları, hastaliksız ve genel sağkalım süreleri hesaplandı. Veriler jinekolojik onkoloji hastalarının postop karar kayıt defterinden ve hasta dosyalarından elde edildi.

Çalışma, FIGO evre III-IV ve yüksek riskli histolojiye sahip hastaların hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerini hesaplama amacıyla yapıldığı için, evre ve histolojik tip bilgisinin olması çalışmaya kabul için yeterli kabul edildi.

Tüm hastalara standart endometrium kanseri cerrahi olarak batın yıkama sıvısı örneği, histerektomi ve salpingooforektomi, pelvik±paraaortik lenfadenektomi ve omentektomi (genellikle infrakolik) yapılmıştı. Tüm hastalar postoperatif dönemde adjuvan tedavi (kemoterapi ve/veya radyoterapi) aldılar.

Ameliyat gününden hastanın son görüldüğü güne kadar geçen süre takip süresi olarak tanımlandı. Bu süre içinde görülen nüks ve ölümler kaydedildi. Nüks tespit edilen tarihe kadar geçen süre hastaliksız sağkalım süresi olarak tanımlandı.

Tablo 1 • Yüksek riskli histolojiye sahip 274 hastanın dağılımı

Histolojik tip	N	%
Grade 3 endometrioid	53	19.3
Berrak hücreli	22	8.0
Karsinosarkom	58	21.2
Mikst	76	27.7
Seröz	51	18.6
Undiferansiye	14	5.1
Total	274	100.0

İstatistiksel hesaplamalarda, ortalama, median değerleri ve sağkalım süreleri için Kaplan-Meier analizi kullanıldı.

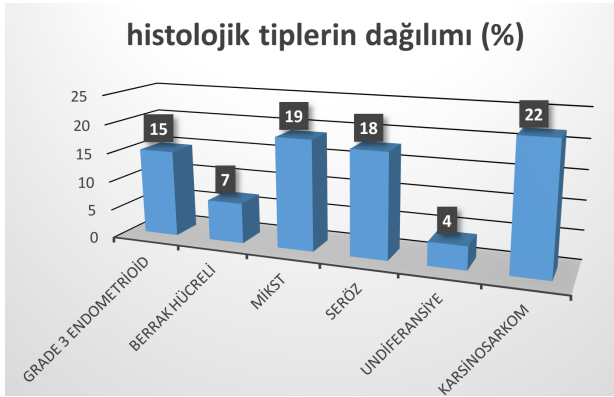
Bulgular

Toplam 274 yüksek riskli histolojiye sahip endometrium kanserli hasta değerlendirildi (Tablo 1). Bunlardan ileri evre (FIGO III-IV) olan 85 hasta çalışmaya alındı (Tablo 2). Hastaların medyan yaşı 65 (37-86)

Tablo 2 • İleri evre yüksek grade endometrium kanserli 85 hastanın bulguları

Özellik	n	%
Age ; medyan± sd; (min-max)	65.0 ± 10.5	(37-86)
FIGO evre		
3A	22	25.9
3B	5	5.9
3C	29	34.1
4A	12	14.1
4B	17	20.0
Histolojik tip		
Karsinosarkom	22	25.9
Mikst	19	22.4
Seröz	18	21.2
Grade 3 endometrioid	15	17.6
Berrak hücreli	7	8.2
Undiferansiye	4	4.7
Takep süresi (ay); ortalama (min-max)	37.1 (1-148)	
Median genel sağkalım süresi (ay)	24.3	
Median hastaliksız sağkalım süresi, (ay)	12	
%95 CI	(7-17)	
5 yıllık genel sağkalım oranı	%27.5	
5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı	%24.1	
Nüks		
Var	63	74.1
yok	22	25.9
Ölmüş	60	70.6
Yaşıyor	25	29.4

sd, standart sapma CI, confidence interval



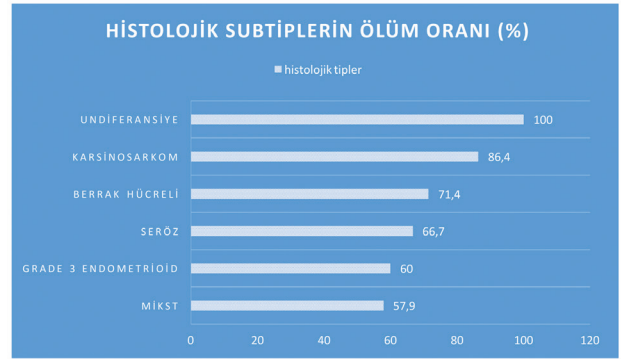
Grafik 1 • Evre III-IV 85 hastada histolojik subtiplerin dağılımı (rakamlar yuvarlatılmıştır).

idi. 56 hasta (%65.9) evre III, 29 hasta (%34.1) evre IV idi. Hastaların %25.9'u (n=22) karsinosarkom histolojisindeydi. %22.4'ü (n=19) mikst histolojide, %17.6'sı (n=18) seröz, %17.6'sı (n=15) grade 3, %8.2'si (n=7) berrak hücreli, %4.7'si (n=4) undiferansiye histolojik tipteydi. Histolojik tiplerin dağılımı grafik 1 de görülmektedir. Ortalama takip süresi 37.1 ay hesaplandı (1-148). Bu takip süresi boyunca 63 hastada (%74.1) nüks görülmüştü, 60 hasta (%70.6) ölmüştü. Genel sağkalım oranı %29,4 idi. En yüksek sağkalım oranları mikst tip ve grade 3 endometrioid tipte (%42.1 ve %40) idi, ardından sırayla seröz (%33.3) ve berrak hücreli (%28.6) ve karsinosarkomda (%13.6) görüldü, undiferansiye tipte sağkalım yoktu (% 0.0) (Tablo 3, Grafik 2). Hastaların histolojik subtiplerine göre ölüm oranları grafik 2 de görülmektedir.

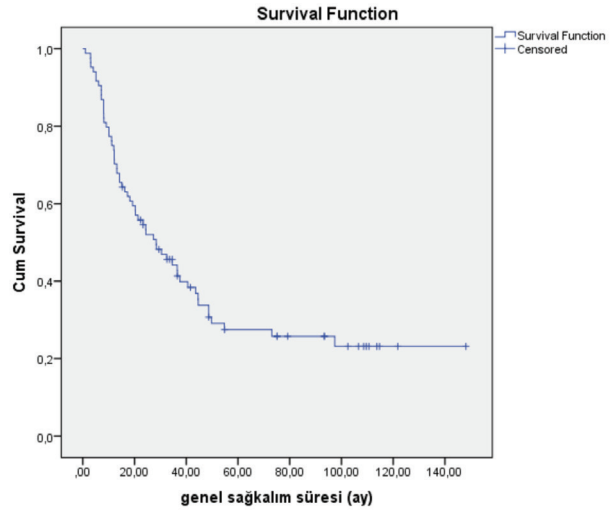
Kaplan-Meier sağkalım analizine göre, 85 hastada median genel sağkalım süresi 24 .3 ay bulundu (grafik 3). Median OS süresi seröz tip için 49 ay, grade 3 endometrioid tip için 34 ay, mikst tip için 27 ay, karsinosarkom için 21 ay, berrak hücreli için 18 ay, undiferansiye tip için 4 ay hesaplandı (Tablo 3 ve 4, Grafik 4). Genel hastalısız sağkalım süresi 12 ay bulundu (Grafik 5). Median hastalısız sağkalım süresi seröz tip için 24 ay,

Tablo 3 • Takip süresi içinde histolojik subtiplerin sağkalım oranları

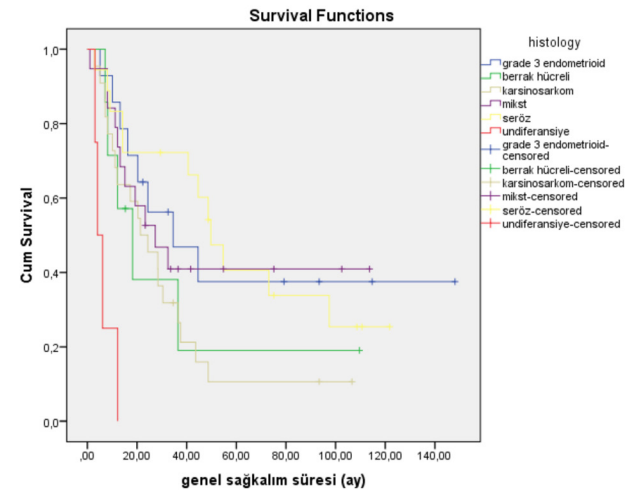
Histolojik tip	Ölmüş	Yaşıyor	Sağkalım oranı
Grade 3 endometrioid	9	6	%40.0
Berrak hücreli	5	2	%28.6
Karsinosarkom	19	3	%13.6
Mikst	11	8	%42.1
Seröz	12	6	%33.3
Undiferansiye	4	0	%0.0



Grafik 2 • Ortalama 37 aylık bir takip süresinde histolojik subtiplere göre ölüm oranları



Grafik 3 • 85 hastada genel sağkalım grafiği.

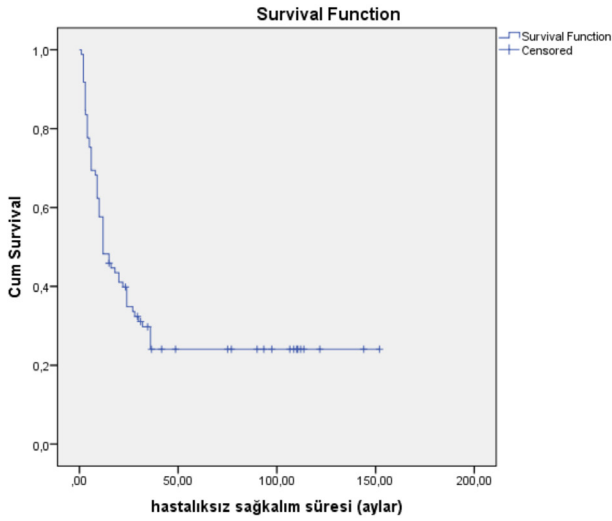
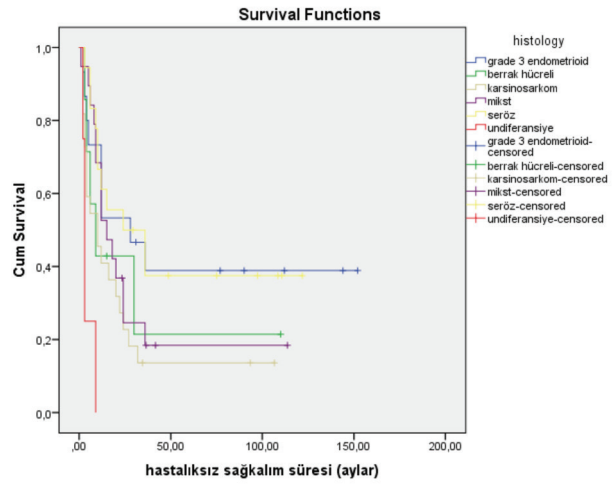


Grafik 4 • Subtiplere göre genel sağkalım grafiği.

Tablo 4 • Histolojik tiplere göre median genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım süreleri

	Genel sağkalım süresi			Hastaliksız sağkalım süresi		
	Medyan (ay)	%95 CI Alt sınır- Üst sınır		Medyan (ay)	%95 CI Alt sınır- Üst sınır	
Grade 3 endometrioid	34.5	17.68	51.45	28.0	5-50	
Berrak hücreli	18.2	5.83	30.56	9.0	1-16	
Karsinosarkom	21.3	8.57	34.16	10.0	1-19	
Mikst	27.3	9.66	44.99	15.0	7-22	
Seröz	49.7	37.31	62.14	24.0	1-50	
Undiferansiye	4.1	1.06	7.13	3.0	2-3	
Genel	28.4	17.90	38.89	12.0	7-16	

OS, genel sağkalım

**Grafik 5 •** 85 hastada hastaliksız sağkalım grafiği (aylar).**Grafik 6 •** Subtiplere göre hastaliksız sağkalım grafiği

grade 3 endometrioid tip için 28 ay, mikst tip için 15 ay, karsinosarkom için 10 ay, berrak hücreli için 9 ay, undiferansiye tip için 3 ay hesaplandı (Tablo 4, Grafik 6).

Tartışma

Evre, endometrium kanserinde sağkalım süresini etkileyen en önemli parametre kabul edilir (5,6). Tümör uterusu sınırlı iken erken evre (FIGO I-II), uterus dışı yayılım varlığında ileri evre (FIGO III-IV) kabul edilir. Bu çalışmada yüksek riskli histolojiye sahip ve ileri evre endometrium kanserli hastaların hastaliksız ve genel sağkalım sürelerini inceledik. Bu hastalar endometrium kanserli hastaların en kötü prognoza sahip olanları olarak kabul edilebilir. Hastaların medyan genel sağkalım süresi 28.4 ay hesaplandı. En kısa sağkalım süresi undiferansiye histolojiye sahip hastalardaydı. Bu hastalarda medyan sağkalım süresi oldukça kısaydı (4 ay) ve takip

süresinde sağkalım yoktu. Endometriumun undiferansiye tip kanserleri, nadir rastlanan ve tanı koymasını kolay olmayan histolojik tip olarak kabul edilmektedir (7). Literatürde bu histolojik tip endometrium kanserleri ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Çalışmamızda, karsinosarkom ve berrak hücreli endometrium kanserlerinde de genel sağkalım süresi kısaydı. Mikst, grade 3 endometrioid ve seröz histolojili hastalarda sağkalım, daha iyi görünmektedir (Grafik 4). Karsinosarkom, berrak hücreli ve undiferansiye tiplerinin standart kemoterapiye cevabının iyi olmadığı bilinmektedir (8,9). Uterin karsinosarkomlar, önceleri sarkom olarak düşünülen, agresif tümörlerdir, günümüzde epitel elementlerin metaplastik transformasyonundan oluşan maligniteler olarak tanımlanmaktadır ve 5 yıllık genel sağkalım oranı % 35'ten düşüktür (10-13) Bizim

çalışmamızda karsinosarkom histolojisindeki hastalar 10 ayda (medyan) nüksetmektedir ve median sağkalım süresi 21 aydır.

Mikst tip histoloji endometrioid ve nonendometrioid komponentlerin aynı anda görülmesi ve bir komponentin en az %10 oranında olması olarak tanımlanır (14,15). Çalışmamızda mikst tiplerde genel sağkalım karsinosarkom, berrak hücreli ve undiferansiye tiplerden daha iyi görünmektedir (Tablo 4). Mikst seröz histoloji ile pür seröz histolojinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, Roelofsen ve arkadaşları, mikst tiplerde daha iyi sağkalım bulmuşlardır (14).

Uterin seröz karsinomlar uterus kanseri vakalarının yaklaşık % 10-15 ini oluştururlar, ancak endometrial kanserinden ölümlerin % 40'ında seröz histoloji tespit edilmiştir (16). Çalışmamızda tüm histolojik gruplarda, seröz histoloji oranı %18 idi. Bu hastaların % 66 sı ölmüştü. Medyan nüks süresi 24 ay idi.

Sağkalımı etkileyen birçok parametrenin olmasına bağlı olarak, literatürde histolojik tiplerin sağkalım sonuçlarıyla ilgili olarak farklı çalışmalarda farklı rakamlar belirtilmektedir. Ayeni ve arkadaşları grade 3 endometrioid, seröz ve berrak hücreli tiplerin sağkalımlarını karşılaştırmışlar, bu histolojik tiplerin sağkalımlarını benzer bulmuşlardır. (17). Felix ve arkadaşları seröz, berrak hücreli, karsinosarkom ve grade 3 endometrioid subtiplerinde benzer sağkalım sonuçları bildirmişlerdir (18). Bazı çalışmalarda ise, grade 3 histolojiesahip hastalarda, seröz ve berrak hücreli tiplere göre daha iyi prognoz bildirilmektedir (19–21). Mikst tip histoloji ile seröz tip histolojiye sahip hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada mikst tipte anlamlı olarak daha iyi sağkalım bildirilmiştir (14). Sonuç olarak, yüksek riskli histolojiye sahip endometrium kanserlerinde histolojik altgruplar arasında sağkalım farkı olup olmadığı net değildir. Ancak undiferansiye histolojide prognoz daha kötüdür.

Yüksek riskli histolojiye sahip ileri evre endometrial kanserli hastaların % 74 ünde hastalık nüksetmektedir. Nüks için median süre 12 aydır. En kötü prognoz undiferansiye tiplerdedir. Grade3 endometrioid ve mikst tiplerde prognoz nispeten daha iyi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Gottwald L, Pluta P, Piekarski J, Spych M, Hendzel K, Topczewska-Tylinska K, et al. Long-term survival of endometrioid endometrial cancer patients. *Arch Med Sci*. 2010;6(6):937–44.
- Reynaers EAEM, Ezendam NPM, Pijnenborg JMA. Comparable outcome between endometrioid and non-endometrioid tumors in patients with early-stage high-grade endometrial cancer. *J Surg Oncol*. 2015;111(6):790–4.
- Oliva E, Soslow RA. High-Grade Endometrial Carcinomas. Vol. 4, *Surgical Pathology Clinics*. 2011. p. 199–241.
- Soslow RA. High-grade endometrial carcinomas - strategies for typing. Vol. 62, *Histopathology*. 2013. p. 89–110.
- Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9484):491–505.
- Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2012;120(2 Pt 1):383–97.
- Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. In: *The Lancet*. 2016. p. 1094–108.
- Lee NK. Adjuvant treatment of advanced-stage endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(2):256–65.
- Tangjitgamol S, See HT, Kavanagh J. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(5):885–95.
- Cantrell LA, Blank S V., Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. Vol. 137, *Gynecologic Oncology*. 2015. p. 581–8.
- Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Soslow RA. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(11):1653–61.
- Gokce ZK, Turan T, Karalok A, Tasci T, Ureyen I, Ozkaya E, et al. Clinical outcomes of uterine carcinosarcoma: results of 94 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(2):279–87.
- Vaidya AP, Horowitz NS, Oliva E, Halpern EF, Duska LR. Uterine malignant mixed mullerian tumors should not be included in studies of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):684–7.
- Roelofsen T, van Ham MAPC, Wiersma van Tilburg JM, Zomer SF, Bol M, Massuger LFAG, et al. Pure Compared With Mixed Serous Endometrial Carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1371–81.
- Espinosa I, D'Angelo E, Palacios J, Prat J. Mixed and ambiguous endometrial carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(7):972–81.
- Moore KN, Fader AN. Uterine papillary serous carcinoma. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(2):278–91.
- Ayeni TA, Bakkum-Gamez JN, Mariani A, McGree ME, Weaver AL, Haddock MG, et al. Comparative outcomes assessment of uterine grade 3 endometrioid, serous, and clear cell carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2013;129(3):478–85.
- Felix AS, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, Weissfeld JL, et al. Comparison of survival outcomes between patients with malignant mixed mullerian tumors and high-grade endometrioid, clear cell, and papillary serous endometrial cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(5):877–84.
- Hamilton C, Cheung M, Osann K, Chen L, Teng N, Longacre T, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer*. 2006;94(5):642–6.

20. Gregg S, Mangili G, Scaffa C, Scala F, Losito S, Iodice F, et al. Uterine papillary serous, clear cell, and poorly differentiated endometrioid carcinomas: a comparative study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):661–7.
21. Alkushi A, Köbel M, Kalloger SE, Gilks CB. High-Grade Endometrial Carcinoma: Serous and Grade 3 Endometrioid Carcinomas Have Different Immunophenotypes and Outcomes. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29(4):343–50.