

Endometrium Kanseriinde Sağkalım ve Hastaliksız Yaşam Süresine Etki Eden Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi

THE EVALUATION OF PROGNOSTIC FACTORS ON SURVIVAL AND DISEASE FREE SURVIVAL IN ENDOMETRIAL CARCINOMA

Derin KÖSEBAY, Tugan BEŞE, Engin ERKLİN, Fuat DEMİRKIRAN, Macit ARVAS, Faruk MOİN, Semih KALELİ, Kılıç AYDINLI, Cevdet ŞANIOĞLU, Feridun AKSU

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Endometrium kanseri olgularında hastalığın seyrini belirleyen prognostik faktörleri belirlemek

Çalışmanın Yapıldığı Yer: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

Materyal ve Metod: Endometrium kanseri tanısı ile öpere edilen 136 olguda yaş, evre, histolojik tip, grade, myometrial invazyon, periton sitolojisi, lenf nodu tutulumu değerlendirildi. Sağkalım, hastaliksız yaşam süreleri ile ve bağımsız prognostik faktörler belirlendi.

Bulgular: Log-Rank (Kaplan-Meier) metodu ile yapılan tek değişkenli analizlerde, yaş, histolojik tip, grade, myometrial invazyon, periton sitolojisi, lenf nodu tutulumunun sağkalım süresini belirleyen prognostik faktörler olduğu, hastaliksız yaşam süresini belirlemede ise, yaş, histolojik ve evrenin önemi olduğu belirlendi. Cox-Regresyon modeli ile yapılan çok değişkenli analizde, lenf nodu tutulumunun sağkalım süresini belirlemede bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı. Hastaliksız yaşam süresi bakımından bağımsız prognostik faktör saptanmadı.

Sonuç: Prognostik faktörlerin tesbiti, endometrium kanserli hastaların tedavisinin yönlendirilmesinde önemlidir. Kötü prognostik faktörlere sahip hastanın yaşam süresinin, iyi prognostik faktörlere sahip olan olgular ile karşılaştırıldığında, anlamlı derecede daha az olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, Sağkalım, Hastaliksız yaşam süresi, Prognostik faktörler,

T Klin Jinekolo Obst 1996, 6: 259-268

SUMMARY

Objectiva: To estimate the prognostic factors on survival and disease free survival in endometrial cancer.

Institution: Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology.

Materials and Methods: In 136 patients with endometrial carcinoma who were surgically treated and staged, age FIGO stage, tumor histology, grade, myometrial invasion, peritoneal cytology and lymph node status were evaluated. Survival, disease free survival and independent prognostic factors were determined.

Results: Univariate analysis showed that age, FIGO stage, tumor histology and grade, myometrial invasion, peritoneal cytology and lymph node status were important prognostic factors on survival, where as, only age, tumor histology and FIGO stage were important parameters influencing disease free survival. Multivariate analysis showed that lymph node status had a significant and independent impact on survival. An independent prognostic factor was not found for disease free survival.

Conclusion: To detect the prognostic factors is important for the strategy of the treatment of the patients with endometrial carcinoma. A significant reduction in survival is noted among patients with poor prognostic factors as compared to good prognostic factors.

Key Words: Endometrial carcinoma, Survival, Disease free survival, Prognostic factors

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6: 259-268

Günümüzde batılı ülkelerde endometrium kanseri kadın genital kanserleri arasında ilk sırada bulunmaktadır (1). Ülkemiz genelini kapsayan geniş

Geliş Tarihi: 30,10,1995

Yazışma adresi: Dr.Tugan BEŞE
Ortaklar Cad.6/11
Mediyeköy, İSTANBUL

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6

kapsamlı istatistiksel bir çalışma olmasa da, endometrium kanseri Canda ve ark.'nın çalışmalarında ilk sırada, Bakır ve ark.'nın çalışmalarında over ve serviks kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (2,3). Kliniğimiz kayıtlarına göre endometrium kanseri görülme oranı serviks kanserinden sonra ikinci sırada bulunmaktadır (4). Endometrium kanseri olgularının büyük bir çoğunluğu erken evrede yakalanmakta, yaklaşık %14'lük bölümünü

Tablo t. Cerrahi-patolojik değerlendirmeye göre endometrium kanseri olgularında tümör histolojisi, grade, myometrial invazyon derinliği, periton sitolojisi, lenf nodu, evre dağılımı, 5 yıllık sağkalım süresi
Table 1. Tumor histology, grade, myometrial invasion, peritoneal cytology, lymph node and stage in accordance with surgical-pathological staging in patients with endometrial cancer, 5 years survival.

	Hasta sayısı (%)	Ölüm sayısı (%)	5 Yıllık % sağkalım*				
HİSTOLOJİ (n:136)^e				Adenoakantom	Adeno kanser	Adenoskuamöz	Adenopapiller
Adenoakantom	4(3)	1(25)	75				
Adeno kanser	118(86)	13(11)	81	p:0.3063			
Adenoskuamöz	7(6)	3(43)	53	p:0.06530	p:0.0140		
Adenopapiller	5(4)	1(20)	80	p:0.7947	p:0.3061	p:0.06176	
Berrak hücreli	2(1)	2(100)	0	p:0.1070	p:0.0000	p:0.1223	p:0.1063
GRADE (n:136)^e							
I	54(40)	7(13)	80				
II	64(47)	6(9)	86	p:0.6700			
III	18(13)	7(39)	28	p:0.0077	p:0.0028		
MYOMETRİAL İNVAZYON (n:136)^e				Yok	1/2 iç		
Yok	21(15)	1(5)	94				
1/2 iç	48(35)	3(6)	93	p:0.7872			
1/2 dış	67(50)	16(24)	57	p:0.0265	p:0.0066		
PERİTON SİTOLOJİSİ (n:114)^f							
Negatif	92(81)	10(11)	79				
Pozitif	22(19)	9(41)	48				
LENF NODU (n:78)^g							
Negatif	68(87)	2(3)	96				
Pozitif	10(13)	7(70)	12				
EVRE (n: 136)^h				I	II	III	
I	95(70)	5(5)	89				
II	6(4)	1(17)	66	p:0.3957			
III	24(18)	4(17)	70	p:0.0083	p:0.4750		
IV	11(8)	10(91)	0	p:0.0000	P:0.0002	p:0.0000	

Grup genelinde a,*, p<0.001

Grup genelinde p*, p<0.01

Grup genelinde 5*, p<0.01

Grup genelinde e,*, p<0.001

Grup genelinde y,*, p<0.001

Grup genelinde X* p<0.001

oluşturan ileri evre (evre III ve IV) olguları ise endometrium kanseri nedeni ile görülen ölümlerin %54'lük bölümünü oluşturmaktadır. Batılı istatistiklere göre yılda 30.000 yeni olgu ve hastalığa bağlı 3000 ölüme (1) neden olan endometrium kanserinde hastalığın pronozunu etkileyen çeşitli faktörler ortaya koyulmuştur (5). Bu prognostik faktörlerin mevcudiyetine göre hastalara cerrahi sonrası adjuvan tedavi uygulanmakta ve hastalığa bağlı ölüm oranı azaltılmaya çalışılmaktadır.

Çalışmamızda, endometrium kanseri olgularında hastanın yaşı, hastalığın evresi, tümörün histolojik grade'i, histolojisi, myometriuma yapmış olduğu invazyon derinliği, periton sitolojisi ve pelvik lenf nodu durumu ele alınarak, bu faktörlerin sağkalım ve hastalısız yaşam süresi üzerine olan etkileri incelenmiştir.

MATERYEL VE METC*D

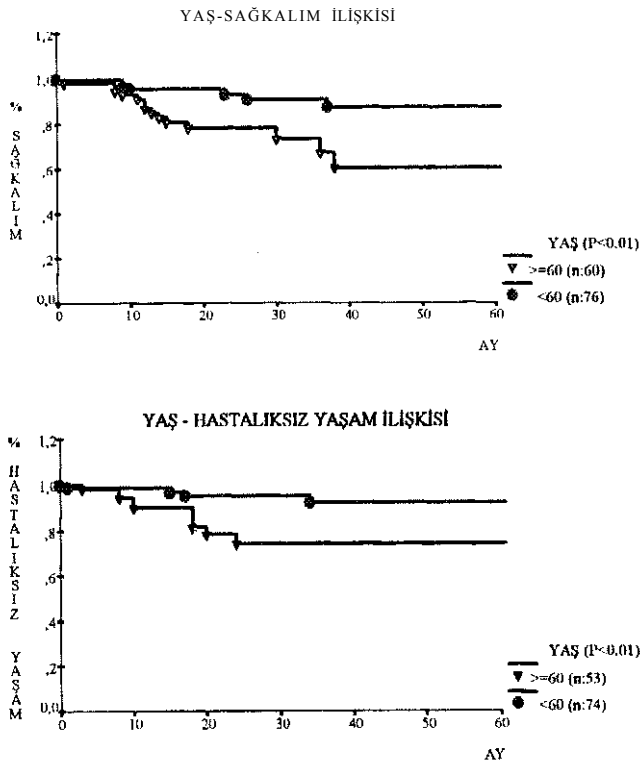
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 1989-1994 yılları arasında endometrium kanseri tanısı ile öpere edilen 136 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Bu olguların hepsine primer tedavi olarak cerrahi girişim yapıldı. Batın açılınca periton sitolojisini değerlendirmek amacı ile batın yıkantı sıvısı örneği alındı. 56(%41) olguya total abdominal nistektomi (TAH) ve bilateral salpingo-oofektomi (BSO), 77 (%57) olguya ise TAH+BSO ve bilateral pelvik lenfadenektomi, 3 (%2) olguya ise sadece laparotomi yapıldı.

Cerrahi girişim ile çıkartılan piyesin histopatolojik değerlendirmesi Anabilim Dalı, jineko-patoloji laboratuvarında yapıldı. Hastaların evrelemesi mevcut bulgulara göre, 1988 yılında FIGO'nun önermiş olduğu cerrahi-patolojik evreleme sistemine göre yapıldı. Buna göre

cerrahi sonrası yüksek risk taşıyan 97(%71) hastaya radyoterapi yapılırken, 39(%29) hastaya radyoterapi uygulanması yapılmadı. Cerrahi tedaviyi takiben tümörün uterusu sınırlı kaldığı olgularda, histolojik farklılaşma 'grade I' ve myometrial invazyon derinliği 1/2 den az ise radyoterapi uygulanmadı. Uterus dışı makroskopik tümör yayılımı olan hastalar da dahil olmak üzere, grade II-III ve/veya 1/2 dış myometrial invazyon ve/veya pelvik lenf nodları pozitif olan olgulara ise Co 60 kaynağı kullanılarak klasik olarak pelvise eksternal (180 cGy/gün) toplam 54 Gy ve intravajinal olarak çift ovoid ile (3x800 cGy/hafta) toplam 24 Gy vajinal kubbe ışınlanması uygulandı. Batın sıvısı pozitif olan 22 olguya ise ek olarak (120 cGy/gün) toplam 24 Gy external geniş batın ışınlanması yapıldı.

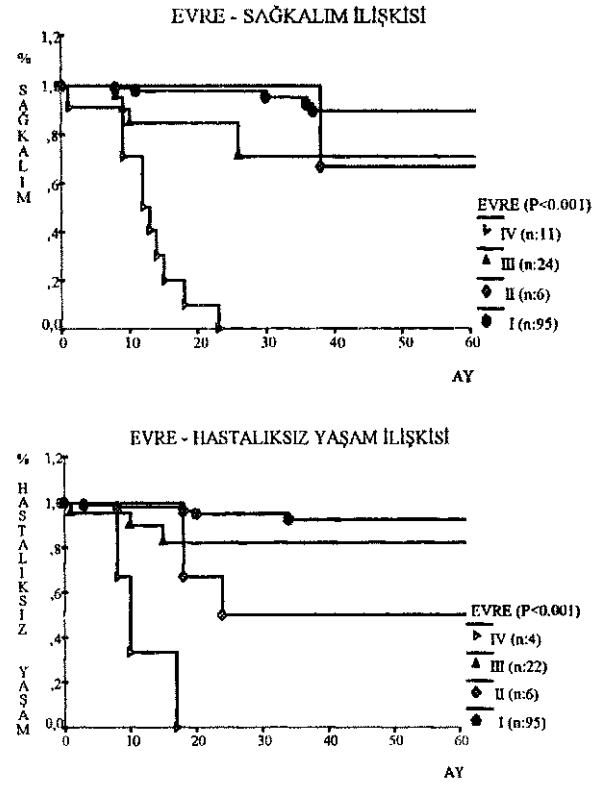
Hastaliksız yaşam süresi, cerrahi girişim anından nüksün ortaya çıktığı zamana kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım süresi ise operasyon tarihinden hastanın ölüm zamanına kadar geçen süre olarak tanımlandı. Takip sırasında kayıp olan olgular son kontrol tarihleri itibarı ile değerlendirmeye alındılar. Cerrahi girişim sonrası 2 cm üzerinde rezidü tümör kalan 9 olgu hastaliksız yaşam süresi açısından değerlendirmeye alınmadı.

Bulguların değerlendirilmesinde Paradox for Windows veri tabanı ve SPSS for Windows istatistik programları kullanıldı. Her bir değişken faktörün sağkalım ve



Şekil 1. Endometrium kanseri olgularında yaş - sağkalım ve yaş-hastaliksız yaşam süresi ilişkisi.

Figure 1. Relationship between age-survival and age-disease free survival in patients with endometrial carcinoma.



Şekil 2. Endometrium kanseri olgularında evre sağkalım ve evre - hastaliksız yaşam süresi ilişkisi.

Figure 2. Relationship between stage-survival and stage-disease free survival in patients with endometrial carcinoma.

hastaliksız yaşam süresi üzerine olan etkisini belirlemek için Log-Rang (Kaplan-Meier) analizi, bağımsız prognostik faktörlerin belirlenmesi için ise çok değişkenli Cox-Regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

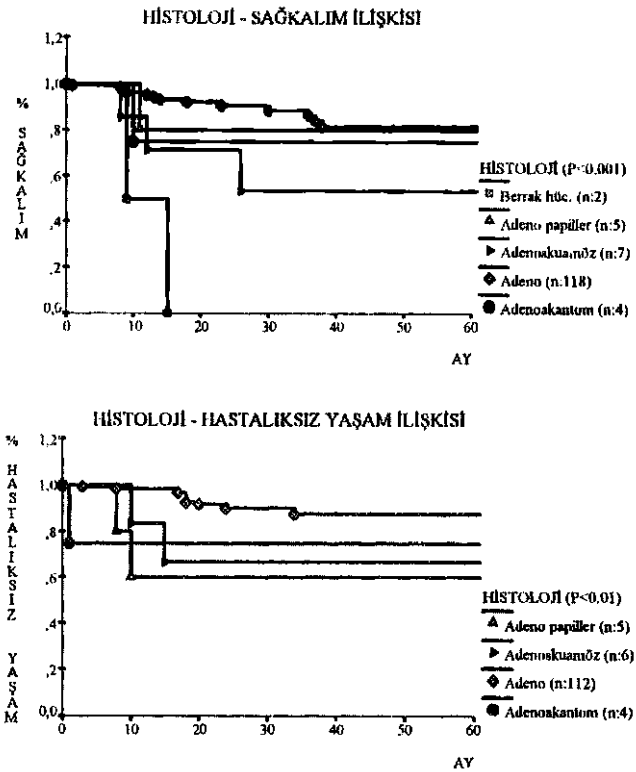
Çalışma kapsamına alınan 136 hastanın median yaşı 57 (yaş aralığı 33-75), median takip süresi ise 23.5 (takip aralığı 6-104) ay idi. Beş yıllık toplam sağkalım süresi %77, hastaliksız yaşam süresi ise %84 idi. Hastaların takip süresi içerisinde 14 olguda nüks çıktığı ve 20 olgunun öldüğü tesbit edildi. Nükslerin %92'sinin (13/14) cerrahi girişimi takiben ilk iki yıl içerisinde geliştiği tesbit edildi. Nüks tesbit edilen olguların %50'sinde nüks yerinin vajen kubbesinde veya pelviste, geri kalan olgularda ise batın içi veya uzak metastaz tarzında olduğu saptandı.

Cerrahi girişim öncesi yapılan klinik evrelemede hastaların %78'i (106/136) evre I, %17'si (23/136) evre II, %1'i (2/136) evre III ve %4'ü (5/136) evre IV olarak değerlendirilmişti. Cerrahi tedavi sonrası yapılan cerrahi-patolojik evrelemede, olguların %70'inin (95/136) evre IV de oldukları tesbit edildi. Bu bulgulara göre kli-

nik evreleme ile cerrahi-patolojik evreleme arasında fark olduğu, %21 oranında evrelemenin azaldığı veya arttığı tesbit edildi.

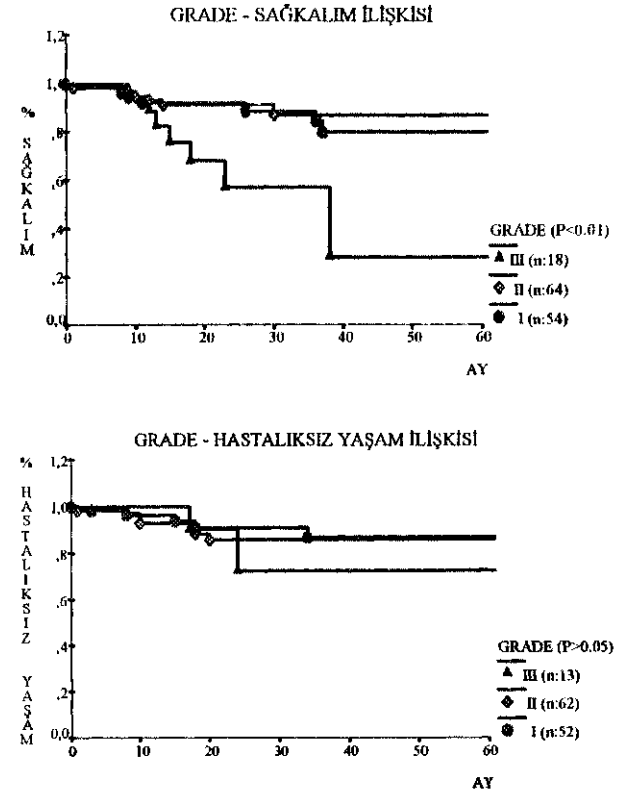
Tümörün histolojik dağılımı incelendiğinde, olguların 118'inin (%86) adeno kanser, 4'ünün (%3) adenoakantom, 7'sinin (%6) adenosquamöz kanser, 5'inin (%4) adenopapiller kanser, 2'sinin (%1) berrak hücreli kanser olduğu belirlendi. Tümörün histolojik grade'i irdelendiğinde 54 olgunun (%40) grade I, 64 olgunun (%47) grade II, 18 olgunun (%13) grade III olduğu gözlemlendi. Olguların 21'inde (%15) tümörün endometriumda sınırlı kaldığı, 48'inde (%35) myometriumun 1/2 iç kısmında kadar yayıldığı, 67'sinde (%50) ise 1/2 dış myometrial invazyon olduğu belirlendi. Periton sitolojisi içi enek alınan 114 olgu ele alındığında, periton sitolojisinin 92 olguda (%81) negatif, 22 olguda (%19) olguda ise pozitif olduğu görüldü. Lenfadenektomi yapılan olgular ele alındığında 68 olguda (%87) lenf nodu metastazının olmadığı, 10 olguda (%13) ise lenf nodlarında metastaz olduğu saptandı (Tablo 1).

Olguların 76'sının (%56) 60 yaş altında, 60'inin (%44) ise 60 yaş üzerinde olduğu, ve yaş dağılımı açısından 60 yaş altı ve üstü iki grup arasında beş yıllık sağkalım ve hastaliksiz yaşam süresi açısından farkın anlamlı olduğu ($p<0.01$), 60 yaş altında olan hastalarda prognozun daha iyi olduğu tesbit edildi (Şekil 1).



Şekli 3. Endometrium kanseri olgularında histoloji - sağkalım ve histoloji - hastaliksiz yaşam süresi ilişkisi.

Figure 3. Relationship between histology-survival and histology-disease free survival in patients with endometrial carcinoma.



Şekil 4. Endometrium kanseri olgularında grade - sağkalım ve grade - hastaliksiz yaşam süresi ilişkisi.

Figure 4. Relationship between grade-survival and grade-disease free survival in patients with endometrial carcinoma.

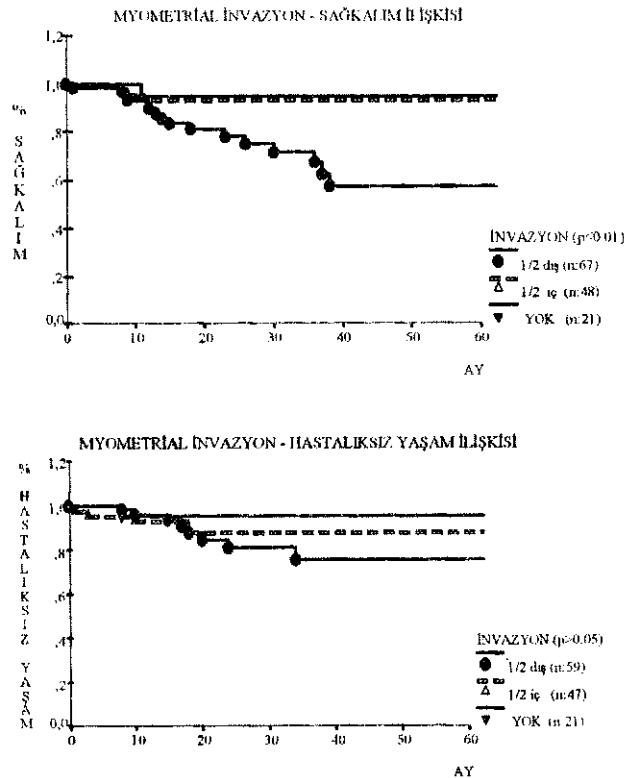
Cerrahi sonrası yapılan cerrahi-patolojik evrelemeye göre sağkalım süreleri Tablo 1'de, hastaliksiz yaşam süreleri ise Tablo 2'de görülmektedir. Evre I'de beş yıllık sağkalım süresinin %89 olmasına rağmen bu sürenin evre II için %66, evre III için %70, evre IV için ise %0 olduğu belirlendi. Bütün evreler gözönünde alındığında, evreler arasında beş yıllık sağkalım süresi bakımından fark olduğu tesbit edildi ($p<0.001$). Hastaliksiz yaşam süresi bakımından evreler arası ilişki değerlendirildiğinde, evre I'de %92, evre II'de %50, evre III'de %82 ve evre IV için ise %0 olduğu tesbit edildi. Evre II ile evre III arasındaki fark fazla gibi görülmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastaliksiz yaşam süresi açısından da grup genelinde evreler arası farkın anlamlı olduğu tesbit edildi ($p<0.001$), (Şekil 2).

Tümör histolojik tiplerine ait sağkalım ve hastaliksiz yaşam süreleri Tablo 1 ve Tablo 2'de görülmektedir. Sağkalım ve hastaliksiz yaşam süreleri açısından grup genelinde histolojik tipler arasında anlamlı fark olduğu saptandı (sırası ile, $p<0.001$, $p<0.01$). Adeno kanserlerde beş yıllık sağkalım süresi %81, adenoakantom'da %75, adenosquamöz kanserde %53, adenopapiller

kanserde %80 ve berrak hücreli kanserde %0 olarak bulundu, hastaliksız yaşam süresi açısından incelendiğinde bu oranlar sırası ile %87, %75, %66, %60 olarak bulundu (Şekil 3).

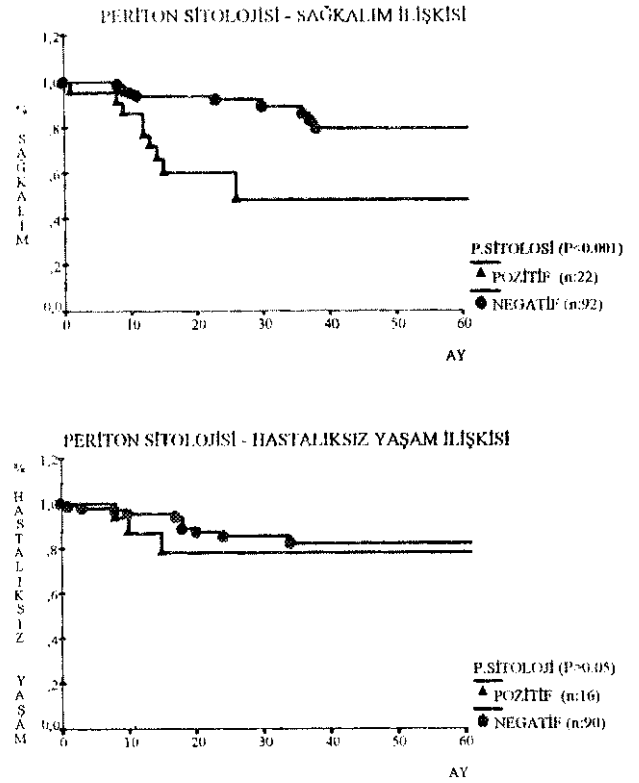
Tümörün histolojik grade'i ile sağkalım ve hastaliksız yaşam süreleri arasındaki ilişki Tablo 1 ve Tablo 2'de görülmektedir. Grup genelinde grade ile sağkalım süresi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi ($p<0.01$). Grade I de beş yıllık sağkalım oranı %80, grade II'de %86 ve grade III'de %28 olarak saptandı. Grade I ve grade II olguları arasında ki farkın anlamlı olmadığı ancak grade III olgularının sağkalım süresinin hem grade I hem de grade II olgularında göre anlamlı derecede az olduğu tesbit edildi. Aynı şekilde grade ile hastaliksız yaşam süresi arasındaki ilişki erdelendiğinde, grade I olgularında bu sürenin %86, grade II'de %85 ve grade III'de %72 olduğu, grup genelinde hastaliksız yaşam süresi açısından farkın önemli olmadığı tesbit edildi ($p>0.05$), (Şekil 4).

Myometrial invazyon derinliği ile sağkalım ve hastaliksız yaşam süreleri arası ilişki tablo 1'de görülmektedir. Grup genelinde myometrial invazyon derinliği ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu belirlendi ($p<0.01$). Tümörün endometrium-



Şekil 5. Endometrium kanseri olgularında myometrial invazyon - sağkalım ve myometrial invazyon - hastaliksız yaşam süresi ilişkisi.

Figure 5. Relationship between myometrial invasion-survival and myometrial invasion-disease free survival in patients with endometrial carcinoma.

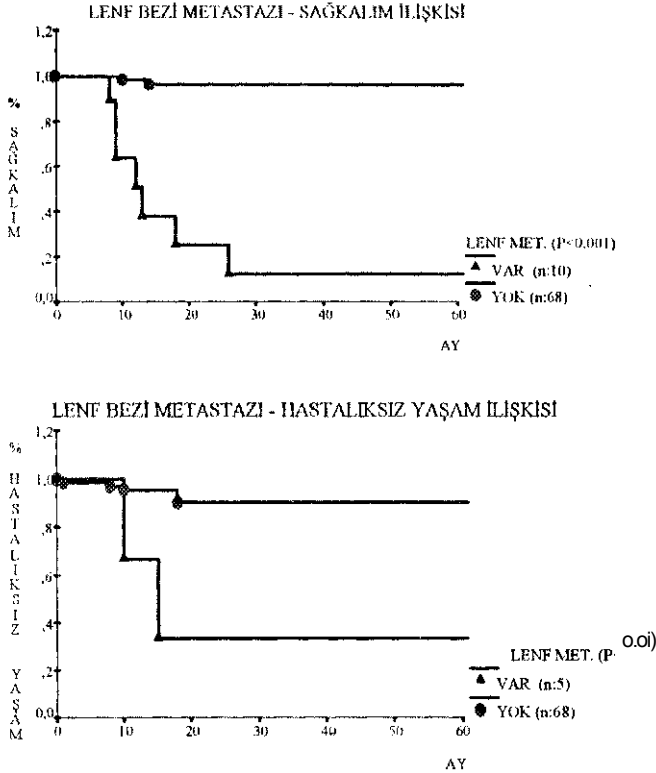


Şekil 6. Endometrium kanseri olgularında periton sitolojisi - sağkalım ve periton sitolojisi - hastaliksız yaşam süresi ilişkisi.

Figure 6. Relationship between peritoneal cytology-survival and peritoneal cytology-disease free survival in patients with endometrial carcinoma.

da sınırlı kaldığı olgularda beş yıllık yaşam süresi %94, 1/2 iç myometrial invazyon olanlarda %93 olarak saptanırken, 1/2 dış myometrial invazyon görülenlerde bu oranın %57 olduğu belirlendi. Tümörün endometriumda sınırlı kaldığı olgular ile 1/2 myometrial invazyon saptanan olgular arasındaki farkın anlamsız olduğu fakat, 1/2 dış myometrial invazyon saptanan olgulardaki sağkalım süresinin, daha az myometrial invazyon yapan olgulara göre anlamlı oranda kısa olduğu saptandı. Ancak hastaliksız yaşam süresi açısından myometrial invazyon derinliğinin önemli olmadığı ve sırası ile bu oranların %95, %87 ve %75 olduğu görüldü ($p>0.05$), (Şekil 5).

Periton sitolojisi ile sağkalım ve hastaliksız yaşam süreleri arasındaki ilişki Tablo 1 ve Tablo 2'de görülmektedir. Periton sitolojisi negatif olan hastalarda 5 yıllık sağkalım süresinin pozitif olan hastalara göre anlamlı olarak daha iyi olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Periton sitolojisi negatif olan hastalarda beş yıllık sağkalım süresi %79, pozitif olan hastalarda ise %48 olarak belirlendi. Hastaliksız yaşam süresi açısından periton sitolojisinin pozitif veya negatif olmasının anlamlı olmadığı bu oranların sırası ile %82 ve %78 olduğu tesbit edildi ($p>0.05$), (Şekil 6).



Şekil 7. Endometrium kanseri olgularında lenf bezi metastazı - sağkalım ve lenf bezi metastazı- hastaliksız yaşam süresi ilişkisi.

Figure 7. Relationship between lymph node metastasis survival and lymph node metastasis-disease free survival in patients with endometrial carcinoma.

Pelvik lenf nodu ile sağkalım hastaliksız yaşam süreleri arasındaki ilişki Tablo 1 ve Tablo 2'de görülmektedir. Pelvik lenfadenektomi yapılan ve lenf nodu metastazı saptananlarda sağkalım ve hastaliksız yaşam süresinin, metastaz saptanmayan olgulara göre anlamlı derecede az olduğu tesbit edildi (sırası ile, $p<0.001$, $p<0.01$). Lenf nodu metastazı saptananlarda beş yıllık sağkalım süresi %12, saptanmayanlarda ise %96 olarak bulundu. Aynı şekilde hastaliksız yaşam süresi açısından lenf nodu negatif olgularda bu oran %90, pozitif olanlarda ise %33 olarak bulundu (Şekil 7).

Sağkalım ve hastaliksız yaşam süresine etki eden bağımsız prognostik faktörü belirlemek için yaş, histolojik tip, grade, myometrial invazyon, periton sitolojisi ve lenf nodu parametreleri arasında cox regresyon modeli kullanılarak yapılan çok değişkenli analizde, lenf nodu metastazının sağkalım süresini bağımsız olarak belirleyen prognostik faktör olduğu saptandı (Tablo 3). İncelenen değişkenler arasında hastaliksız yaşam süresini bağımsız olarak belirleyen prognostik bir faktörün olmadığı saptandı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Endometrium kanseri en sık rastlanan pelvik malignite olmasına rağmen optimal tedavi şekil halen tartışmalıdır (6,7). Bunun nedeni ise tümörün biyolojik

davranışını etkileyen çok sayıda prognostik faktörün varlığına dayanmaktadır (8-10).

Endometrium kanseri genelde menopoz sonrası dönemin hastalığı olarak kabul edilmekte ve ortalama görülme yaşının 60'lı yaşlar olduğu ve hastaların ancak %5'inin 40 yaş altında olduğu bildirilmektedir (11-13). Endometrium kanseri olgularında yaşın prognostik bir gösterge olduğu ve genç hastalarda prognoz daha iyi olduğu ileri sürülmektedir. Genç hastalarda tesbit edilen tümör grade'nin genellikle iyi differanslye olduğu Heri sürülümüşse de, histolojik grade'e göre düzeltme yapıldıktan sonra yaşın bağımsız bir prognostik gösterge olmadığı saptamıştır (6). Wagenius ve ark., tek değişkenli analizde yaşın sağkalım süresini belirleyen bir gösterge olduğunu, her yıl başına bu hastalıktan dolayı ölüm riskinin %5 arttığını, çok değişkenli analizde ise yaşın sağkalım süresini belirleyen bağımsız prognostik faktör olduğunu tesbit etmişlerdir (9). Lindahl ve ark., evre I-II endometrium kanser olgularını içeren serilerinde yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirlemişlerdir (14). Farklı çalışmalarda yapılan çok değişkenli analizlerde, yaşın sağkalım ve hastaliksız yaşam süresi açısından bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmişse de (11 -13), yaşın bağımsız prognostik faktör olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (15,16).

Serimizde median yaş 57 olup hastaların %4.5'inin 40 yaş altında olduğu tesbit edildi. Tek değişkenli analizde hasta yaşının sağkalım ve hastaliksız yaşam süresi açısından önemli prognostik gösterge olduğu belirlenirken, çok değişkenli analizde yaşın bağımsız prognostik bir faktör olmadığı görüldü.

Endometrium kanserinde evrenin cerrahi-patolojik değerlendirmeye göre yapılması gerektiği (17) ve evrenin hastalığın prognozunu belirlemede önemli bir kriter olduğunu bildirmişlerdir (13,18). Faught ve ark., cerrahi-patolojik evreleme yaptıkları olgularında beş yıllık sağkalım süresini evre I için %94, evre II için %76, evre III için %68, evre IV için %17 olarak bulmuşlar ve evrenin sağkalım süresi açısından önemli bir prognostik faktör olduğunu tesbit etmişlerdir (19). Lanciano ve ark., cerrahi-patolojik evreleme sistemine göre evre I olgularında beş yıllık sağkalım süresini %93, evre II'de %93 ve evre III'de %67, hastaliksız yaşam sürelerini ise evreleme göre sırası ile %95, %81, %67 olarak bulmuşlardır (13). Serimizde grup genelinde evreler arası sağkalım ve hastaliksız yaşam süreleri açısından farkın anlamlı olduğu saptandı.

Pek çok araştırmacı tümörün histolojik tipinin prognozu etkileyen bir faktör olduğunu ve adenokarsinom, adenopapiller ve berrak hücreli kanserlerde prognozun kötü olduğunu bildirmişlerdir (20-23). Bu histolojik tiplerin saptandığı hastalar, adenokarsinom hastalara göre aha ileri yaşta olup, tanı anında tümörün ileri evrede olduğu bildirilmiştir (24,25). Çeşitli çalışmalarda çok değişkenli analiz ile berrak hücreli ve adenopapiller kanserin bağımsız prognostik faktör ol-

Tablo 2. Cerrahi-patolojik değerlendirmeye göre endometrium kanseri olgularında tümör histolojisi, grade, myometrial invazyon derinliği, periton sitolojisi, lenfnodu, evre dağılımı, 5 yıllık hastalıksız yaşam süresi
Table 2. Tumor histology, grade, myometrial invasion, peritoneal cytology, lymph node and stage In accordance with surgical-pathological staging in patients ith endometrial cancer. 5 years disease free survival

	Hasta sayısı (%)	Nüks (%)	5 Yıllık % hastalıksız yaşam süresi*			
HİSTOLOJİ						
(n:127) ^o				Adenoa kantom	Adeno karsinom	Adenoskuamöz
Adenoa kantom	4(3)	1(25)	75			
Adeno karsinom	112(88)	9(8)	87	p:0.2434		
Acenoskuamöz	6(5)	2(33)	66	p:0.8967	p:0.0340	
Adenopapiller	5(4)	2(40)	60	p:0.7710	p:0.0005	p:0.5211
GRADE (n:127)^r						
				I	II	
I	52(41)	5(10)	86			
II	62(49)	7(11)	85	p:0.7053		
III	13(10)	2(15)	72	p:0.04827	p:0.7365	
MYOMETRİAL İNVAZYON (n:127)^s						
				YOK	1/2 iç	
Yok	21(17)	1(5)	95			
1/2 iç	47(37)	5(11)	87	p:0.4420		
1/2 dış	59(46)	8(14)	75	p:0.1685	p:0.4459	
PERİTON SİTOLOJİSİ						
(n:106) ^f						
Negatif	90(85)	11(7)	90			
Pozitif	16(15)	3(19)	78			
LENF NODU						
(n:73) ^{*r}						
Negatif	68(93)	5(7)	90			
Pozitif	5(7)	2(40)	33			
EVRE (n: -127)^r						
				I	II	III
I	95(75)	5(5)	92			
II	6(5)	3(50)	50	p:0.0006		
III	22(17)	3(14)	82	p:0.0588	p:0.4150	
IV	4(3)	3(75)	0	p:0.0000	p:0.0018	p:0.0026
Grup genelinde a *; p<0.01		Grup genelinde e,*; p>0.05				
Grup genelinde p *; p>0.05		Grup genelinde llr* ; p<0.01				
Grup genelinde 6,*; p>0.05		Grup genelinde X* \ pO.001				

duğu tesbit edilmiştir (21,26,27). kendi olgularımızda histolojik tip farklılığının grup genelinde sağkalım ve hastalıksız yaşam süresi açısından önemli bir prognostik faktör olduğu saptandı. Ancak çok değişkenli analizde histolojik farklılığın bağımsız bir prognostik gösterge olmadığı bellirlerai. Behbakht ve ark., ileri evre endometrium kanseri olgularında tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde histolojik farklılığın önemli bir prognostik gösterge olmadığını ileri sürmüşlerdir (28).

Endometrium kanserinde prognozu etkileyen ve üzerinde önemle durulan bir faktörde tümörün histolojik farklılaşma (grade) derecesidir (29,30). Tümör histolojik farklılaşmasını kaybettiğe prognoz kötüleşir. Araştırmacıların çoğu histolojik grade'in artması ile birlikte sağkalım ve hastalıksız yaşam sürelerinin azaldığını saptamışlardır (15,31-33). Keilholz ve ark., grade I tümör-

lerde beş yıllık sağkalım süresini %88 olarak bulurlarken, bu oranları grade II için %70 ve grade III için %65 olarak belirlemişlerdir (31). Morrow ve ark., sağkalım süresi açısından grade'in bağımsız prognostik faktör olduğu pek çok literatürde bildirilirken (29,33), Erten ve ark., grade ile sağkalım süresi arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (34). Grade'in hastalıksız yaşam süresi açısından kötü bir prognostik gösterge olmadığını belirten yayınlarda mevcuttur (13,19). Diğer taraftan Mammoliti ve ark., klinik evre I-II endometrium kanser olgularında tümör grade'inin bağımsız prognostik gösterge olduğunu belirlemişlerdir (35).

Bizim çalışmamızda sağkalım süresi grade I tümörlerde %80, grade II'de %86, ve grade III'de ise %28 olarak saptandı. Grade III tümörlerde sağkalım süresinin hem grade I hem de grade II tümörlere göre

Tablo 3. Sağkalım süresine etki eden bağımsız prognostik faktörler

Table 3. Independent prognostic factors Impact on survival

Değişken	Anlamlılık(p)	R
Yaş	0.1447	-0.0452
Grade	0,2290	0,0000
Histoloji	0.0960	0.0744
Myometrial invazyon	0.9705	0.0000
Periton sitolojisi	0.4773	0.0000
Pelvik lenf nodu*	0.0007	-0.3876

*Anlamli olan bağımsız prognostik faktör

Tablo 4. Hastalıksız yaşam süresine etki eden bağımsız prognostik faktörler

Table 4. Independent prognostic factors impact on disease free survival

Değişken	Anlamlılık(p)	R
Yaş	0.1021	-0.1117
Grade	0.8971	0,0000
Histoloji	0.3128	0.0000
Myometrial invazyon	0.2808	0.0000
Periton sitolojisi	0.4996	0.0000
Pelvik lenf nodu*	0.9866	0.0000

anlamli derecede az olduğu gözlemlendi. Hastalıksız yaşam süresi açısından ise serimizde tümörün histolojik grade dereceleri arasında anlamli bir fark olmadığı saptandı. Çok değişkenli analizde grade'in sağkalım ve hastalıksız yaşam süreleri açısından bağımsız prognostik bir faktör olmadığı görüldü.

Myometrial invazyon derinliğinin hastalığın prognozunu belirlemede önemli faktörlerden biri olduğu literatürde bildirilmiştir (15,16,33). Kendi serimizde myometrial invazyon derinliğinin artması ile birlikte sağkalım ve hastalıksız yaşam sürelerinin azaldığı, özellikle 1/2 dış myometrial invazyon saptanan olgularda sağkalım süresinin daha kısa olduğu tesbit edildi. Sağkalım süresi açısından fakın anlamli olmasına karşın, hastalıksız yaşam süresi açısından tesbit edilen farkın istatistiksel olarak anlamli olmadığı görüldü. Marizale ve ark. (33), Abmros ve Kurman (36), Santcassia ve ark. (37) myometrial invazyon derinliğini artması ile birlikte sağkalım ve hastalıksız yaşam sürelerinin azaldığını bildirilmiştir. Myometrial invazyon derinliğinin sağkalım süresi açısından bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilirken (13,36), hastalıksız yaşam süresi açısından bağımsız prognostik bir faktör olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (38). Çalışmamızda çok değişkenli analizde

myometrial invazyon derecesinin sağkalım ve hastalıksız yaşam süreleri açısından bağımsız prognostik faktör olmadığı saptandı.

Endometrium kanserinde pozitif periton sitolojisinin kötü bir prognostik faktör olduğu ilk kez 1960 yılların başında Marcus tarafından gündeme getirilmiş olup (39), daha sonra yapılan çalışmalarda bu sonuç teyit edilmiştir (15,40-42). Bununla birlikte Yazığı ve ark. (43), Kanski ve ark. (44) ve Kennedy ve ark. (45), periton sıvısında malign hücre varlığı ile prognoz arasında bir korelasyon saptayamamışlardır. Tüm evreleri kapsayan çalışmamızda periton sıvısında malign hücre tesbit edilen olgularda sağkalım ve hastalıksız yaşam süresinin anlamli derecede az olduğu tespit edilmesine rağmen periton sitolojisinin sağkalım ve hastalıksız yaşam süresi açısından bağımsız bir prognostik faktör olmadığı saptanmıştır. Beşe ve ark.'nın uterusu sınırlı erken evre endometrium kanseri olgularında hastalıksız yaşam sürelerini irdeleyen çalışmalarında, periton sitolojisi pozitif olanlarda hastalıksız yaşam süresinin anlamli olarak kısa olmasına rağmen, periton sitolojisinin bağımsız bir prognostik gösterge olmadığı ileri sürülmüştür (46).

Gullen, 1900 yılında endometrium kanseri olgularında lenf nodu metastazi olabileceğini göstermiş olmasına rağmen (47) 1980 yılların sonlarına kadar endometrium kanseri olgularında total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi cerrahi tedavi seçeneği olarak kabul görmüş, 1988'de FIGO yeni sınıflaması ile lenfadenektomi cerrahi tedavideki yerini almıştır (48). Yapılan çeşitli çalışmalarda klinik evre I endometrium kanseri olgularının yaklaşık %10'unda pelvik lenf nodu metastazi olabileceği gösterilmiş (29,49-51) ve bu olgularda sağkalım ve hastalıksız yaşam süresinin lenf nodu metastazi saptananlara göre anlamli oranda az olduğu bildirilmiştir (15,52,53). bizim çalışmamızda, pelvik lenf nodu metastazi saptananlarda sağkalım ve hastalıksız yaşam süresinin Heri derece de az olduğu ve lenf nodu tutulumunun sağkalım süresini belirleyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptandı.

Endometrium kanserinde prognozu belirlemek için yapılan çalışmaların çoğunda hasta grupları, yapılan evreleme ve tedavi şekilleri açısından bir standart yoktur. Her araştırmacı grup kendi serilerinde ele aldıkları prognostik faktörler arasında istatistiksel değerlendirme yapmakta ve çıkan sonuçlara göre yorum yapmaktadırlar. Literatürde genellikle sağkalım ve hastalıksız yaşam süresini belirlemek amacı ile yapılan tek değişkenli analizlerden elde edilen sonuçlar, günümüzde prognostik faktör olarak kabul gören parametreleri destekler sonuçlar vermektedir ki bizim sonuçlarımızda bu yöndedir. Ancak, bağımsız prognostik faktörü belirlemek için yapılan çok değişkenli analizlerden elde edilen sonuçlar çalışma kapsamına alınan değişkenlerin sayısına bağlı olarak değişebilmektedir. Dolayısı ile çok değişkenli analiz sonuçlarını o çalışma grubu içinde ele alınan

değişkenler arasında yorumlamak gerekmektedir. Bu bilgilerin ışığı altında sonuç olarak, ileri yaş, tanı koyulduğu zaman hastalığın yaygınlığı, hücre farklılaşmasının kötü olması, tümörün myometnumun derinliklerine doğru ilerlemesi, periton sitolojik incelemesinde malign hücrelerin tesbiti ve lenf nodu tutulumunun hastaların sağkalım sürelerini etkileyen prognostik göstergeler olduğu saptanmıştır. Ele alınan bu değişkenler içerisinde, diğer parametrelerden etkilenmeden, bağımsız olarak hastanın sağkalım süresini belirleyen en önemli faktörün lenf nodu metastazı olduğu görülmektedir. Diğer prognostik faktörler çok değişkenli analizde önemlerini yitirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1993, CA Cancer J Clin 1993;43:7.
2. Canda MŞ, Kurt S, Kurt Ö, izmir bölgesinde kanser sıklığı üzerine bir çalışma (885 olgu). Neoplaz 1992, 1: 43.
3. Bakır K, Kapucuoğlu N, Buruk F, Büyük S, Türkoğlu N. Ankara Onkoloji Hastanesi 1985-1990 yılları arasındaki tümör vakalarının dökümü. Acta Oncológica Turcica 1993, 26: 39.
4. Aksu MF. Jinekolojik kanserlerin epidemiyolojisi. Jinekolojik Onkoloji, Atasü T, Aydın K (editörler). 1.Baskı, 1995 (Baskıda).
5. Rotman M, Aziz Hassan, Halpern J, Schwartz D, Sohn C, Choi K. Endometrial carcinoma, influence of prognostic factors on radiation management. Cancer 1993, 71: 1471.
6. Jones HW. Treatment adenocarcinoma of the endometrium. Obstet Gynecol Surv 1975; 30: 147.
7. Candiani GB, Belloni C, Maggi R, Colombo G, Frigoli A, Carinelli SG. Evaluation of different surgical approaches in the treatment of endometrial cancer at FIGO stage I. Gynecol Oncol 1990, 37: 6.
8. Mammoliti S, Bruzzone M, Chlora S, Vidali A, Miglio L, Fontana V, Oliva C, Compota E, Giuntini P, Centoze M, Conté PF, Ragni N. Clinical stage I and II endometrial carcinoma: Multivariate analysis of prognostic factors. Anticancer research 1992, 12: 1415.
9. Wagenius G, Bergström R, Strang P, Gerdes U, Rogo K, Tribukait B, Stendahl U. Prognostic significance of flow cytometric and clinical variables in endometrial adenocarcinoma stages I and II. Anticancer research 1992, 12: 725.
10. Ardoğan N, Altıntaş A, Vardar MA, Demir SC, Ayçan Ş. Endometrium kanserinde prognostik faktörler. Yeni Tıp Dergisi 1995, 12: 63.
11. Anderson ES, Stage III endometrial carcinoma prognostic factors and the results of treatment. Gynecol Oncol 1990, 38: 220.
12. Rosenberg P, Plsberg B, Askmal L, Simonsen E. The prognosis in early endometrial carcinoma. Acta Obstet Gynecol Scand 1989, 68: 157.
13. Lanclano RM, Corn BW, Schultz DJ, Karmar CA, Rosenblum N, Hogan WM. The justification for a surgical staging system in endometrial carcinoma. Radiotherapy and Oncology 1993, 28: 189.
14. Lindahl B, Ferno M, Gullberg B, Norgren A, Willen R. 5-year survival rate in endometrial carcinoma stage I-II related to steroid receptor concentration, degree of differentiation, age and myometrial invasion. Anticancer Research 1992, 12: 409.
15. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. 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.
16. Lee KR, Vacek PM, Belinson JL. Traditional and nontraditional histopathologic predictors of recurrence in uterine endometrioid adenocarcinoma. Gynecol Oncol 1994; 54: 10.
17. Ayhan A, Yarali H, Urman B, Yuçer K, Gunalp S, Ayhan A, Havlioglu S. Comparison of clinical and surgical - pathologic staging in patients with endometrial carcinoma. J Surg Oncol 1990, 43: 33.
18. Gal D, Redo FO, Zamurovic D. The new international Federation of Gynecology and Obstetrics, surgical staging and survival rates in early endometrial carcinoma. Cancer 1992, 69: 200.
19. Faught W, Krepart GV, Lotocki R, Heywood M. Should selective paraaortic lymphadenectomy be part of surgical staging for endometrial cancer. Gynecol Oncol 1994, 55: 51.
20. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium II. Papillary adenocarcinoma. A clinicopathological study of 46 patients. Am J Clin Pathol 1982, 77:534.
21. Chritman JE, Kapp DS, Hendrickson MR, Howes AE, Ballon SC. Therapeutic approach to uterine papillary serous carcinoma. A preliminary report. Gynecol Oncol 1987: 26: 228.
22. Hendrickson MR, Martinez A, Ross J, Kempson R, Eitel PJ. Uterine papillary serous carcinoma: A highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 1982, 6:93.
23. O'Hanlan KA, Levine PA, Harbatkin D, Feiner C, Goldberg GL, Jones JC, Rodriguez RL. Virulence of papillary endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1992, 47: 298.
24. Reagen JW, Ng ABP, Stroraasll JP, Wentz WB. Mixed adenocarcinoma of the endometrium. Am J Clin Pathol 1973; 59: 765.
25. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium I. A clinicopathological study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. Cancer 1982; 49: 1511.
26. Kadar NRD, Kohorn EL, Livolsi VA, Kapp DS. Histologic variants of cervical involvement by endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1982; 59: 85.

27. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian ED, O'Brien PC, Naessens J M. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 418.
28. Behbakht K, Yordan EL, Casey C, Degeest K, Massad LS, Kirchner CV, Wilbanks GD. Prognostic indicators of survival in advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1994, 55: 363.
29. Greasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller P B. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. AGOG study. *Cancer* 1987; 60: 2035,
30. Berman ML, Ballon SC, Lagasse LD, Watring WG. Prognosis and treatment of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:679.
31. Keilholz AS, Stork M, Davelaar J, Hermans J, Leer JWH. Endometrial carcinoma results of combined surgery and radiotherapy treatment of patients (1979-1984). *Eur J Obstet Gynecol Reprad Biol* 1990, 36: 125.
32. Boothby RA, Carlson JA, Neiman W, Rubin MM, Morgan MA, Schultz D, Mikuta JJ. Treatment of stage II endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989, 33: 204.
33. Marizale P, Atlante G, Pozzi M, Diotallevi F, Lacovelli A. 426 cases of stage I endometrial carcinoma: A clinico pathological analysis. *Gynecol Oncol* 1989, 32: 278.
34. Erten MN, Çakmak A, Kurtman C, Bora H. Endometrium karsinomlarında postoperatif eksternal pelvik radyoterapinin sonuçları. *Acta Oncologia Turcica* 1991, 24: 73.
35. Mammoliti S, Bruzzzone M, Chiara S, Vidali A, Miglio L, Fontana V, Oliva C, Compota E, Giuntini P, et al. Clinical stage I and II endometrial carcinoma: Multivariate analysis of prognostik factors. *Anticarcen Research* 1992, 12: 1415.
36. Ambros RA, Kurman R.J. Combined assesement of vascular and myometrial invasion as a model to predict prognosis in stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus, *Cancer* 1992, 69: 1424.
37. Santcassia U, Weppelmann B, Shingleton H, Soong SJ, Hatch K, Salter MM. management of early endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989, 35: 362.
38. Greven KM, Lanciano RM, Corn B, Case D, Randall ME. Pathologic stage II endometrial carcinoma. Prognostic factors and patterns of recurrence. *Cancer* 1993, 71: 3697,
39. Marcus CO Cytology of peritoneal cavity in benign and malignant disease, *Obstet Gynecol* 1962; 20: 701.
40. Brewington KC, Hughes RR, Coleman S. Peritoneal cytology as a prognostic indicators in endometrial carcinoma. *J Reprad Med* 1989, 34: 824.
41. Szpak CA, Creasman WT, Vollmer RT, Johnston WW. Prognostic value of cytologic examination of peritoneal washing in patients with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 1981; 25: 640.
42. Heath R, Roseman J, Varia M, Walton L. Peritoneal fluid cytology in endometrial cancer. Its significance and the role of chromic phophate (32p) therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 815.
43. Yazigi R, Piver MS, Blumenson L. Malignant peritoneal cytology as a prognostic indication in stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 19783; 62: 359,
44. Kanski A, Poulter C, Beecham J, Keys MD, Rubin P, Doane K. The influence of positive peritoneal cytology in clinical stage I endometrial adenocarcinoma and approaches to its treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12(suppl): 128.
45. Kennedy AW, Peterson GL, Becker SN, Numez C, Webster KD. Experience with plvic washing in stage I and II endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1987; 28: 50.
46. Beşe T, Arvas M, Seyisoğlu H, Demirkıran F, Kosebay D, Erkün E, Şanioğlu C, Aydınlı K, Şenocak M. Uterusta sınırlı endometrium kanseri olgularında pozitif periton sitolojisinin hastalısız yaşam süresine etkisi. *Jenikoloji ve Obstetrik Dergisi* 1994, 8: 138.
47. Creasman WT, Weed Jr JO Carcinoma of endometrium (FIGO stage I and II): Clinical features and management. In *Gynecologic Oncology*. Coppleson M. 1992; 775.
48. Creasman W. New gynecologic cancer staging. *Obstet Gynecol* 1990, 75: 287.
49. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG. Surgical staging staging in endometrial cancer clinical pathological findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 825.
50. Creasman WT, Boronow RC, Morrow CP, Disease PJ, Blessing J. Adenocarcinoma of the endometrium. Its metastatic lymph node potential. A preliminary report. *Gynecol Oncol* 1976; 4: 239.
51. Piver MS, Lele SB, Barlow JJ, Blumenson L. Paraaortic lymph node evaluation in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 97.
52. Disaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1009.
53. Chen SS. Operative treatment in stage I endometrial carcinoma with deep myometrial invasion and or grade III tumor surgically limited to the corpus uteri. *Cancer* 1989; 63: 1843.