

Uterin Papiller Seröz Kanserde Prognostik Faktörler: Ankara Onkoloji Hastanesi Deneyimi

Prognostic Factors in Uterine Papillary Serous Cancer: Ankara Oncology Hospital Experience

Funda ATALAY,^a
Kadir ÇETİNKAYA,^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Ankara Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 26.02.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 14.06.2015

*Bu çalışma, 14. Ulusal Jinekolojik Onkoloji
Kongresi (19-23 Kasım 2014, Antalya)'nde
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Funda ATALAY
Ankara Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
atalayfundak@yahoo.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı, cerrahi olarak evrelendirilmiş uterin papiller seröz kanserli (UPSK) hastalarda toplam sağkalıma etki eden faktörlerin araştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** 1996-2008 yılları arasında Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Kliniğinde endometriyum kanseri tanısı almış ve primer cerrahi olarak tedavi edilmiş olan 282 hasta değerlendirilerek, bu hastalardan UPSK olan 11'i çalışmaya alındı. Hastalar 2009 FIGO evreleme sistemine göre yeniden evrelendirildi. Ameliyat öncesi radyoterapi veya kemoterapi uygulanan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Olgular sağkalım üzerinde etkili olması muhtemel yaş, tümör çapı, miyometriyal invazyon durumu, peritoneal sitolojide malignite varlığı, servikal tutulum ve lenf nodu metastazı açısından araştırıldı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Değerlendirilen her bir parametrenin tek değişkenli analizde anlamlı olup olmadığı log rank testi ile çalışıldı. Anlamlı bulunan parametreler çok değişkenli Cox regresyon ile değerlendirildi. **Bulgular:** Endometriyum kanseri olan 282 hastadan 11 (%3,9) UPSK'li hasta değerlendirildi. Bu 11 hastada toplam sağkalım %63,6 olarak izlendi. Tam cerrahi evreleme yapılan olgularda toplam sağkalım %85,7 iken, bu oran tam evrelenmemiş olgularda %25 olarak bulundu. Tümör çapı 2 cm'nin altında ve üstünde olan olgularda toplam sağkalım sırasıyla %100 ve %33,3 olarak bulundu. Malign peritoneal sitoloji negatif ve pozitif olan olgularda toplam sağkalım sırasıyla %100 ve %20 olarak bulundu. **Sonuç:** Tümör boyutu, malign peritoneal sitoloji ve cerrahi evreleme, UPSK'li hastalarda toplam sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciler olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Endometriyal tümörler; kistik, müsinöz ve seröz; prognoz

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to investigate the factors affecting overall survival in surgically staged uterine papillary serous carcinoma (UPSC) patients. **Material and Methods:** 282 patients with endometrial cancer were treated between 1996 and 2008, among them 11 patients were diagnosed as UPSC. Patients were restaged according to 2009 FIGO staging system. Preoperative radiotherapy or chemotherapy applied patients were not included into the study. Age, tumor size, myometrial invasion, presence of malignant peritoneal cytology, cervical involvement and lymph node metastasis were investigated in terms of whether to have an effect on survival. Kaplan-Meier method was used for survival analysis. Univariate analysis was used to evaluate the each parameter and log rank test was used for significance. The significant parameters were analyzed by multivariate Cox regression. **Results:** 11 (3.9%) UPSC's patients were evaluated among 282 endometrial cancer patients. In these 11 patients overall survival was observed as 63.6%. Overall survival was 85.7% in complete surgical staged patients, but 25% in suboptimal staged patients. In patients with tumor diameter less than 2 cm and \geq 2 cm overall survival rates were 100% and 33.3%, respectively. In patients with malignant peritoneal cytology was negative and positive, overall survival rates were, 100% and 20%, respectively. **Conclusion:** Tumor size, malignant peritoneal cytology and surgical staging, were found to be statistically significant predictors for overall survival in UPSC patients.

Key Words: Endometrial neoplasms; cystic, mucinous, and serous; prognosis

doi: 10.5336/gynobstet.2014-41778

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2015;25(3):168-72

Endometriyum kanseri (EK), sık görülen jinekolojik malignitedir. EK'nin çoğu erken evre, düşük grade ve endometrioid histolojiye sahiptir.¹ Uterin papiller seröz karsinom (UPSK), EK'nin nadir görülen bir varyantıdır, ilk kez Hendricson ve ark. tarafından 1980'li yıllarda tanımlanmıştır.^{2,3} UPSK tüm EK'nin %10'undan azını oluşturmakla birlikte, EK'den ölüm ve relapsların %50'sinden fazlasından sorumludur. Olguların yaklaşık %50'sinde tanı anında uterus dışına yayılım izlenmektedir. Endometrioid EK'de beş yıllık toplam sağkalım (TS) beklentisi %85 üzerinde olmasına rağmen, UPSK'de %18-27 düzeyinde TS bildirilmektedir. UPSK'de uterusta sınırlı hastalıkta bile nüks görülme sıklığı %3-80'dir.^{2,4}

Genetik çalışmalarda UPSK'nin yüksek oranda "human epidermal growth factor receptor 2 (Her2/Neu)" eksprese ettiği görülmüştür. Böylece, biyolojik tedaviler için umut verici ve rasyonel bir hedef oluşturmaktadır. PIK3CA/AKT/mTOR yolunda değişiklikler ile ilgili olarak başka potansiyel terapötik hedefler sunmaktadır.⁵

Bu çalışmada, bu konudaki güncel literatürü de gözden geçirerek kliniğimizde tedavi ve takip ettiğimiz UPSK olgularında prognostik faktörlerin araştırılması ve bunların TS'ye etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1996-2008 yılları arasında Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Kliniğinde EK tanısıyla primer cerrahi olarak tedavi edilmiş olan 282 hasta değerlendirildi. Bunlardan UPSK olan 11 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tanı anındaki yaşları, hastalığın yaygınlığı, uterusta sınırlı hastalık (USH), uterus dışında hastalık (UDH), tümör gradesi (G), tümör (T) çapı, histoloji, cerrahi işlem, lenf nodu diseksiyonu (LND) durumu ve lenf nodu metastazı (LNM), peritoneal sitoloji (PS), miyometriyal invazyon derinliği (Mİ), hastaların adjuvan tedavi alıp almadıkları, adjuvan tedavinin çeşidi ve TS bilgileri dosyalarından alınarak kaydedildi. Olgular 2009 FIGO evreleme sistemine göre yeniden evrelendirildi. Hastaların hiçbirine preoperatif radyoterapi ya da kemoterapi uygulanmadı.

Hastalarda tanı anından eksitus oluncaya kadar geçen dönem veya son kontrol tarihine kadar geçen dönemin ay olarak süresi TS olarak adlandırıldı. Olgular yaş, tümör çapı, Mİ durumu, PS'de malignite varlığı, servikal tutulum, LNM açısından araştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bütün analizler SPSS 15.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Değerlendirilen her bir parametrenin tek değişkenli analizde anlamlı olup olmadığı log rank testi ile çalışıldı. Anlamlı bulunan parametreler çok değişkenli Cox regresyonu ile analiz edildi.

BULGULAR

EK'li 282 olgunun 250 (%88,7)'si endometrioid histolojiye, 32 (%11,3)'si ise endometrioid dışı histolojiye sahipti. Bu 32 olgudan 11'inin UPSK olduğu gözlemlendi. UPSK'lı olguların oranı tüm EK arasında %3,9 olarak bulundu. İki yüz seksen iki olguda TS %91,3 iken, 250 endometrioid patolojili, 32 Tip 2 patolojili ve 11 UPSK patolojili olguda ise bu oran sırasıyla %92,5, %86,5 ve %63,6 olarak izlendi (Tablo 1).

Çalışma grubunun karakteristik özellikleri Tablo 2'de görülmektedir. Hastaların ortalama yaşları 63 (50-74) yıl; izlem süreleri (ortalama 45,6, ortanca 37,) 13-110 ay idi. Hastaların yedisi tam cerrahi evrelenmiş (total abdominal histerektomi (TAH) + bilateral salpingo ooferektomi (BSO) + omentektomi+ sitoloji+pelvik para aortik LND (PPLND), dört hastaya tam cerrahi evreleme yapılmadı, ancak hastaların tümüne omentektomi yapıldı ve bir olguda omentum pozitif bulundu (%9,09).

Endometrioid patolojili hastalarda %82,7'sinde tanı anında USH mevcut iken, %17,3'ünde UDH izlendi.

UPSK tanılı 11 olgunun 8 (%72,8)'inde tanı anında USH, 3 (%27,2)'ünde ise UDH bulundu. UPSK USH'de TS %75, UDH'de TS %33,3, 11 olguda TS %63,6 oranında izlendi. Tam cerrahi evreleme yapılan olgularda TS %85,7, tam evrelenmemiş olgularda ise %25 olarak bulundu.

TABLO 1: Endometriyum kanserli hastalarda histopatolojiye göre total sağkalım.

Histopatoloji	n	%	TS
Endometrioid	250	88,7	92,5
Non endometrioid	32	11,3	86,5
UPSK	11	3,9	63,6

TS: Toplam sağkalım; UPSK: Uterin papiller seröz karsinom.

TABLO 2: Çalışma grubunun karakteristik özellikleri (n=11).

Yaş (yıl)	63 (50-74)	
	n	%
Evre		
Ia	5	45,45
Ib	3	27,27
3a	1	9,09
3c2	1	9,09
4	1	9,09
Cerrahi		
TAH+BSO	7	63,63
TAH+BSO+PPALND	4	36,36
Adjuvan tedavi		
Yok	1	9,09
Kemoterapi	2	18,18
Radyoterapi	4	36,36
Kemoterapi+ radyoterapi	4	36,36
Nüks		
Evet	5	45,45
Hayır	6	54,54

TAH: Total abdominal histerektomi, BSO: Bilateral salpingoo oferektomi; PPALNO: Pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu.

Tam cerrahi evreleme TS açısından istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0,04$).

Tümör çapı <2 cm olan hastalarda (5/11) TS %100, ≥ 2 cm hastalarda ise (6/11) ise %33,3 olarak bulundu.

Peritoneal sitoloji durumu, negatif (NPS) ve pozitif (PPS) olarak değerlendirildiğinde, NPS olan hastalarda (6/11) TS %100, PPS olan hastalarda (5/11) ise TS %20 olarak izlendi.

Altmış yaş altı TS oranı %66,7 iken, 60 yaş üstü hastalarda TS %62,5 olarak izlendi. Altmış yaş sınır değer olarak alındığında, yaşın istatistiki açıdan anlamlı bir prognostik faktör olmadığı görüldü.

Mİ beş hastada (5/11) 1/2'nin altında, 6 hastada ise (6/11) 1/2'den fazla bulundu. Mİ $<1/2$ olan hastalarda TS %80 iken, Mİ $\geq 1/2$ olan hastalarda ise TS %50 olarak saptandı. Mİ derinliğinin 1/2'nin üzerinde olması sağkalımı olumsuz etkiliyor gibi görünmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak, bu durumun hasta sayısının sınırlı olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

LND yapılan 7 (7/11) hastanın birinde paraaortik lenf nodu metastazı saptandı (1/7). Bu hasta hâlen yaşamaktadır. LND veya metastaz varlığının TS üzerine olan etkisini istatistiki olarak değerlendirecek yeterli veri bulunmadığından hesaplama yapılmadı.

Prognostik faktörler değerlendirildiğinde, tümör çapı >2 cm ($p=0,01$), PPS ($p=0,02$) ve tam cerrahi evreleme TS açısından istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0,04$). Yaş, Mİ derinliği, servikal tutulumun TS etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmaz iken, LNM varlığının TS üzerine olan etkisini hesaplamak için yeterli veri bulunamadı. Tümör çapı, PPS ve tam cerrahi evreleme tek tek bakıldığında Kaplan-Meier log rank testi anlamlı olmakla birlikte, bu faktörler birlikte Cox regresyon modeli kurularak bakıldığında bağımsız prognostik faktör olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 3).

Hastaların izleminde 5 (%45,4) hastada nüks saptandı. Nüks oranı USH'de %37,5, UDH'de ise %66,6 olarak bulundu.

Bu 11 hastanın 10'una postoperatif adjuvan tedavi uygulandı; 4 (%36,4)'üne radyoterapi (RT),

TABLO 3: Toplam sağkalıma etki eden faktörler (tek değişkenli analiz).

	Toplam sağkalım (%)	p
Tam cerrahi evreleme		
Evet	85,7	0,04
Hayır	25	
Tümör çapı		
<2 cm	100	0,01
≥ 2 cm	33,3	
Peritoneal sitoloji		
Negatif	100	0,02
Pozitif	20	

4 (%36,4)'üne RT+kemoterapi (KT) verilirken, 2 (%18,2)'sine yalnız KT verildi. KT rejimi olarak dört olguya paklitaksel+platin, iki olguya CAP verildi.

TARTIŞMA

Elde ettiğimiz verilerden, UPSK tanılı hastaların endometrioid tip EK'li vakalardan belli bazı farklı özellikler taşıdığı görülmüştür. Tip 2 EK'li hastalar Tip 1 olgulara göre daha nadir izlenmektedir. Tip 2 hastalar içerisinde değerlendirilen UPSK hastalarının ise literatürde tüm EK'lerinin %10'undan az görüldüğü bildirilmektedir.⁶⁻⁸ Çalışma grubumuzda Tip 2 hastalar tüm EK'li hastalarımızın (32/282) %11,3'ü, UPSK'li hastalar ise (11/282) %3,9'u olarak izlenmiştir.

UPSK'li hastalarımızın %72,8'i tanı anında USH iken, %27,2'sinde UDH saptanmıştır. Literatürde tanı anında UDH görülme oranı yaklaşık %60-70 olarak bildirilmektedir.⁶

Tüm EK'li hastalarımızda TS %91,2 olarak bulunurken, Tip 1, Tip 2 ve UPSK hastalarımızda sırasıyla TS %92,3, %82,8 ve %63,6 olarak bulunmuştur. Literatürde TS oranı UPSK için %18-27 olarak bildirilmektedir.^{4,6,9} Yine benzer olarak, önceki çalışmalarda Evre I UPSK hastalarında beş yıllık sağkalım %30-50 olarak bildirilmiştir.¹⁰

UPSK tanılı hastalarda evreleme cerrahisinin uygulanıp uygulanmaması TS beklentisi açısından değerlendirildiğinde, tam evreleme cerrahisinin TS'yi anlamlı olarak olumlu etkilediği saptanmıştır. Çalışmamızda tam cerrahi evreleme TS açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu hastalarda erken evrede tam cerrahi evreleme veya ileri evrelerde yapılan debulking cerrahisinin daha iyi bir sağkalım sağladığı gösterilmiştir. Growdon ve ark., 84 Evre I UPSK hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında, tam cerrahi evreleme yapılan hastaların sadece TAH+BSO yapılan hastalara göre sağkalım avantajı gösterdiğini saptamışlardır (sırasıyla, 16,4 yıl ve 2,76 yıl; $p<0,0001$).¹⁰ Ayrıca, literatürdeki en geniş vaka sayılı serilerden birinde Evre III-IV UPSK hastaları değerlendirilmiş ve optimal sitoredüksiyon yapılan hastalarda ortalama sağkalım sürelerinin yapılmayanlara göre anlamlı

uzun olduğu rapor edilmiştir (sırasıyla 39 ay ve 12 ay; $p=0,0001$).¹¹ Omentektomi evreleme cerrahisi için görülmesi de -hastalık ileri evre olduğu için- tümör yükünün azaltılması ve sonrasında KT etkinliğinin artması için yapılmalıdır.^{10,12}

UPSK tanılı hastalarımızın evresinin uterusu sınırlı olup olmaması TS üzerinde belirleyici etkenlerdendir. Çalışmamızda USH'de TS %75 iken, UDH'de TS %33,3 olarak bulundu. Hui ve ark.nın 40 vakalık serilerinde, USH'de TS %94 olarak bulunurken, UDH'nin ise %24 olduğu görülmüştür.¹³

Sağkalım beklentisi açısından UPSK tanılı hastalarımızda tümör çapı ≥ 2 cm, PPS varlığı önem arz etmektedir. Bununla birlikte literatürde aksi yönde görüşler de mevcuttur. Tümör boyutunun veya lenfovasküler alan invazyon (LVİ) un hastalısız sağkalım ve nüks oranlarını etkilemediği bildirilmiştir.^{7,14}

Öte yandan, literatürde Mİ ve LVİ gibi bazı faktörlerin varlığının UPSK hastalarında güvenilir bulgular olmadığı, zira bu faktörlerin yokluğunda bile metastatik hastalık görülebildiği bildirilmiştir.^{3,4,15-18} Hatta, Hui ve ark.nın çalışmasında, sadece uterin polipte lezyon bulunan hastalara yapılan cerrahi evrelemede %38 oranında metastatik hastalık saptanmıştır.¹³ Ancak, Viswanathan ve ark., derin Mİ varlığının sağkalımda anlamlı olduğunu izlemişlerdir.¹⁹

Çalışmamızda Mİ derinliğinin sağkalıma etkisi istatistiksel olarak hesaplandığında anlamlı bulunmadı.

SONUÇ

EK'li 282 hastalık çalışmamızda, UPSK tanılı hastaların daha nadir görülen ve nispeteden agresif seyirli ve kötü prognozlu bir alt grubu oluşturduğunu saptadık. Tanı anında yaklaşık üçte bir olguda UDH izledik. PPS, tümör çapı ≥ 2 cm ve tam cerrahi evrelemenin TS için anlamlı düzeyde etkili olduğunu gördük.

Bu tümörler overin seröz karsinomları gibi agresif seyrederek, hızla peritoneal yüzeylere yayıldıklarından, davranış olarak EK'den çok overin seröz papiller kanserine benzemektedir. Bu nedenle tedavisinin de over kanseri tedavisine benzer olma-

sında fayda vardır. Erken evrede tam cerrahi evreleme, arkasından taksan bazlı kemoterapi, ileri evrede de optimal sitoredüktif cerrahi ve KT TS

beklentisini iyileştirecektir. Agresif seyirli bu EK alt grubuna -aksine bir kontrendikasyon bulunmadıkça- tam cerrahi evreleme önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000;355(9213):1404-11.
2. Hendrickson M, Ross J, Eifel P, Martinez A, Kempson R. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(2): 93-108.
3. Slomowitz BM, Burke TW, Eifel PJ, Ramondetta LM, Silva EG, Jhingran A, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol* 2003;91(3):463-9.
4. Bristow RE, Asrari F, Trimble EL, Montz FJ. Extended surgical staging for uterine papillary serous carcinoma: survival outcome of locoregional (Stage I-III) disease. *Gynecol Oncol* 2001;81(2):279-86.
5. Fader AN, Santin AD, Gehrig PA. Early stage uterine serous carcinoma: management updates and genomic advances. *Gynecol Oncol* 2013;129(1):244-50.
6. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Uterine papillary serous cancer: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;127(3):651-61.
7. Fader AN, Starks D, Rose PG, Tuller E, Gibbons H, Abushanin F, et al. Percentage UPSC, lymphovascular invasion, and tumour size are not independent predictors of recurrence. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):572-4.
8. Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V, Ayeni T, Calingaert B, Clarke-Pearson DL, et al. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105(3):677-82.
9. Matthews RP, Hutchinson-Colas J, Maimam M, Fruchter RG, Gates EJ, Gibbon D, et al. Papillary serous and clear cell type lead to prognosis of endometrial carcinoma in black women. *Gynecol Oncol* 1997;65(2):206-12.
10. Chan JK, Loizzi V, Youssef M, Osann K, Rutgers J, Vasilev SA, et al. Significance of comprehensive surgical staging in noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2003;90(1):181-5.
11. Moller KA, Gehrig PA, Van Le L, Secord AA, Schorge J. The role of optimal debulking in advanced stage serous carcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2004;94(1):170-4.
12. Geisler JP, Geisler HE, Melton ME, Wiemann MC. What staging surgery should be performed on patients with uterine papillary serous carcinoma? *Gynecol Oncol* 1999;74(3):465-7.
13. Hui P, Kelly M, O'Malley DM, Tavassoli F, Schwartz PE. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. *Mod Pathol* 2005;18(1):75-82.
14. Mesia AF, Tarafder D, Shanerman AI, Cohen JM. Peritoneal cytology in uterine papillary serous carcinoma. *Acta Cytol* 1999;43(4):605-9.
15. Fadare O, Zheng W. Endometrial serous carcinoma (uterine papillary serous carcinoma): precancerous lesions and the theoretical promise of a preventive approach. *Am J Cancer Res* 2012;2(3):335-9.
16. Rauh-Hain JA, Growdon WB, Schorge JO, Goodman AK, Boruta DM, McCann C, et al. Prognostic determinants in patients with stage IIIc and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010;119(2):299-304.
17. Kato DT, Ferry JA, Goodman A, Sullinger J, Scully RE, Goff BA, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a clinicopathologic study of 30 cases. *Gynecol Oncol* 1995;59(3):384-9.
18. Goff BA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG, et al. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994;54(3):264-8.
19. Viswanathan AN, Macklin EA, Berkowitz R, Matulonis U. The importance of chemotherapy and radiation in uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011;123(3):542-7.