



Miks tip endometrium kanseri analizi

Analysis of mixed type endometrial carcinoma

Soner Düzgüner¹, Hilal Ilgın², Tolga Taşçı², İpek Nur Düzgüner², Taner Turan², Nurettin Boran², Ahmet Özfuttu³, Gökhan Tulunay²

¹Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

²Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkolojik Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

³Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı miks tip endometrium kanserinde görülen lokal cerrahi-patolojik faktörler ve bu faktörlerin hücre tipleri ile olan ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 1993-Mayıs 2013 yılları arasında nihai tanısı miks hücre tipi endometrium kanseri olan 33 olguya ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Endometrium kanseri tanısı alıp tedavisi yapılmış 1640 hastanın 33'ü (%2) miks hücre tipine sahipti. Hasta grubunun ortalama yaşı 60 yılı. 2009 FIGO evreleme sistemine göre hastaların 18'i evre I'di. Tümör beş olguda (%15,2) endometrioid ve seröz, 12 olguda (%36,4) endometrioid ve berrak hücreli, 12 olguda (%36,4) endometrioid ve müsinöz, dört olguda (%12,1) seröz ve berrak hücreli komponentten oluşmaktaydı. Yirmi bir olguda (%63,6) berrak hücreli veya seröz komponentlerden en az biri mevcuttu. Lenf nodu metastazı varlığı sadece berrak hücreli veya seröz hücre tiplerinden en az birini içeren olgularda izlendi (p=0,041). Yaş, tümör boyutu, evre, myometrial invazyon varlığı ve derinliği, servikal yayılım, lenfovasküler alan invazyonu, adneksiyal tutulum, peritoneal sitoloji ve çıkarılan lenf nodu sayısı berrak hücre ve/veya seröz hücre tipini içeren ve içermeyen olgularda istatistiksel olarak benzer bulundu. Median takip süresi 24 aydı ve bu süre içerisinde iki hastada rekürrens gelişti ve bir hastada adjuvan tedavi sırasında progresyon izlendi. Bu üç hastanın ikisinde agresif hücre tipi mevcuttu ve bunlar evre IV-B tümör olup lenf nodu metastazına sahiptiler. Diğer hastada tümör endometrioid ve müsinöz komponentlerden oluşmakta olup servikal stromal invazyon izlendi.

Sonuç: Tümörün seröz veya berrak hücre komponenti içermesi sağ kalım açısından önemli prognostik faktör olan lenf nodu metastazını belirlemektedir. J Turk Soc Obstet Gynecol 2014;2:119-25

Anahtar Kelimeler: Miks tip, berrak hücreli, seröz tümör

Abstract

Objective: To analyze local surgical-pathological factors of mixed type endometrial carcinoma and to examine their relationship with cell types.

Material and Methods: Data of 33 cases, definitely diagnosed with mixed type endometrial carcinoma between January 1993 and May 2013, were examined retrospectively.

Results: Of 1640 patients diagnosed with endometrial carcinoma and received treatment, 33 (2%) had mixed cell type. Average age of the study group was 60 years. According to the FIGO 2009 staging, 18 patients were stage I. Tumors were composed of endometrioid and serous components in 5 cases (15.2%), endometrioid and clear cell components in 12 cases (36.4%), endometrioid and mucinous components in 12 cases (36.4%) and serous and clear cell components in 4 cases (12.1%). In 21 cases (63.6%) at least one of the serous and clear cell components was present. The presence of lymph node metastasis was noticed only in cases composed of serous or clear cell type of endometrial carcinoma (p=0.041). Other surgical-pathological factors such as age, tumor size, grade, presence and depth of myometrial invasion, cervical and lymphovascular area invasion, adnexal involvement, peritoneal cytology, the number of lymph nodes removed and were statistically similar among cases with different cell types. Median follow-up time was 24 months. Within follow-up period, two cases were presented with recurrence of carcinoma and one case was presented with progression during adjuvant treatment. Two of 3 cases had aggressive cell type and were staged as IV-B with lymph node metastasis. Other case had cervical invasion and tumor was composed of mucinous and endometrioid cell type.

Conclusion: Clear cell or serous component of tumor determined lymph node metastasis which is an important prognostic factor in terms of survival. J Turk Soc Obstet Gynecol 2014;2:119-25

Key Words: Mixed type, clear cell, serous tumor

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Soner Düzgüner,

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 305 60 00 E-posta: sonerduzguner@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received : 23.11.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 30.12.2013

Giriş

Endometrium kanseri 2010 yılı Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre Türkiye'de over kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen genital kanser olup kadınlarda yedinci sıklıktaki malignitedir. 2010 yılında 1364 yeni endometrium kanseri olgusunun tanımlandığı ve bu tümörden dolayı 726 kişinin kaybedildiği bilinmektedir⁽¹⁾.

Endometrium kanserleri çoğunlukla tek müllerian hücre tipinden oluşur. İki veya daha fazla epiteliyal hücre tipi içermesi ve bu komponentlerden birinin en az %10 oranında bulunması halinde miks tip endometrium kanseri olarak tanımlanmaktadır⁽²⁾.

Bu çalışmada, miks tip endometrium kanserinde görülen lokal cerrahi-patolojik faktörler (myometrial invazyon derinliği, uterin serozal tutulum, servikal invazyon, peritoneal sitoloji, lenfovasküler alan invazyonu, pelvik organ tutulumu ve lenf nodu tutulumu) ve bu faktörlerin hücre tipleri ile olan ilişkisi değerlendirildi. Seröz ve/veya berrak hücreli komponent varlığında bu faktörlerin dağılımı araştırıldı. Ek olarak rekürrens paterninin ve sağ kalımın hücre tiplerine göre değişimi incelendi.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya, Ocak 1993-Mayıs 2013 yılları arasında nihai tanısı miks hücre tipi endometrium kanseri olan 33 olgu dahil edildi. Olgulara ait cerrahi-patolojik veriler elektronik ortamdaki jinekolojik onkoloji cerrahisi kliniği veri tabanından çıkartıldı. Veri tabanındaki hasta dosyasına ulaşılamamış olanlar, miks hücre tipi harici tanısı olanlar, tümörde sarkom komponenti olanlar çalışma dışı bırakıldı. Evreleme 2009 FIGO kriterlerine göre yapıldı. Seröz ve berrak hücreli tümörler grade 3 tümör olarak tanımlandı.

Kliniğimizde endometrium kanseri olgularında frozen/section rutin olarak kullanılmakta ve frozen/section sonucu tümör tipi non-endometrioid adenokanser, Grade düzeyi 2 veya 3, myometrial invazyon derinliği $\geq 1/2$, servikal invazyonu olan ve tümör boyutu 2 cm'den fazla olan hastalara evrelendirici cerrahi uygulanmaktadır. Ayrıca preoperatif dönemdeki patoloji sonucu grade 3 endometrioid tümör olan veya yüksek riskli hücre tipi tanısı olan hastalar doğrudan evrelendirilmektedir. Evrelendirme cerrahisi standart olarak total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooforektomi + sistematik pelvik ve para-aortik lenfadenektomi + sitolojik örnekleme + omentektomi şeklindedir. İntraoperatif gözlemlerde makroskopik patoloji varlığında evreleme cerrahisine ek olarak sitoredüktif cerrahi teknikleri uygulanmaktadır.

Adjuvan tedavi olarak cerrahin seçimine göre sadece radyoterapi, sandwich tedavi (üç siklus paklitaksel + karboplatin ardından radyoterapi ve sonrasında üç siklus paklitaksel + karboplatin) ve sadece kemoterapiden biri uygulandı.

Cerrahiye takiben uygulanan adjuvan tedavi Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre tanımlandı⁽³⁾. Buna göre tedavi

sonrası ilk ay içinde yapılan değerlendirmede; tam klinik cevap; klinik olarak makroskopik tümörün kaybolması, parsiyel klinik cevap; makroskopik tümörde %50 ve üzerinde küçülme olması, stabil hastalık; makroskopik tümörde %50'den az küçülme veya %25'den az büyüme olması, progresif hastalık; makroskopik tümörde %25'den fazla büyüme veya yeni tümör odağının ortaya çıkması olarak tanımlandı.

Adjuvan tedavi sonrası klinik tam cevap elde edilenler ilk iki yıl her üç ayda, takiben beşinci yıla kadar her altı ayda ve daha sonra yılda bir defa olmak üzere pelvik muayene, abdominal ultrasonografi, tam kan sayımı ve kan biyokimya testleriyle takip edildi. Akciğer filmi klinik şüphe duyulduğunda veya yıllık olarak istendi. Gerekğinde ileri görüntüleme tetkikleri ile hasta değerlendirildi. Pap-smear testi ve CA-125 seviyesi rutin olmamakla beraber takipte kullanıldı.

Tanımlayıcı istatistikler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 programı (SPSS Inc, Chicago IL, USA) kullanılarak yapıldı. Nominal değerler ve oranlar arasındaki farklılık Chi-Square testi ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. İstatistiksel kararlarda $p < 0,05$ değeri anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

Bulgular

Kliniğimizde endometrium kanseri tanısı alıp tedavisi yapılmış 1640 hastanın 33'ü (%2) miks hücre tipine sahipti. Hasta grubunun ortalama yaşı 60 (aralık, 41-83) idi. 2009 FIGO evreleme sistemine göre hastaların 18'i (%54,5) evre I'di. Tümör beş olguda (%15,2) endometrioid ve seröz, 12 olguda (%36,4) endometrioid ve berrak hücreli, 12 olguda (%36,4) endometrioid ve müsinöz, dört olguda (%12,1) seröz ve berrak hücreli komponentten oluşmaktaydı. Yirmi bir olguda (%63,6) berrak hücreli veya seröz komponentlerden en az biri mevcuttu. Bir olgumuzda ikincil primer olarak ovaryan tümör mevcuttu. Bu olgunun tümör tipi endometrioid ve müsinöz komponentlerden oluşmaktaydı. Hastaların beşinde myometrial invazyon yok iken, iki hastada uterin serozal yayılım saptandı. Peritoneal sitoloji pozitifliği dört hastada, adneksiyal tutulum altı hastada ve servikal stromal invazyon 11 hastada saptandı. Omentumun değerlendirildiği 32 hastanın 30'unda (%90,9) omental metastaz saptanmadı. Hastaların cerrahi patolojik verileri Tablo 1'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Çalışma grubunda tüm hastalara lenfadenektomi yapıldığı görüldü. Lenfadenektomi yapılan üç hastada çıkarılan lenf nodu sayısı ile ilgili verilere ulaşılamadı. Geriye kalan 30 hastadan çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 62,4'tü (aralık, 22-108). Bu sayı para-aortik bölge için 21,5 (aralık, 3-46) ve pelvik bölge için 41,8'di (aralık, 19-74). Lenfadenektomi yapılan 33 hastanın altısında (%18,2) lenf nodu metastazı saptandı. Bu hastaların üçünde tümör sadece pelvik bölgeye, üçüncüde pelvik ve para-aortik bölgeye yayılmıştı.

Adjuvan tedavi olarak 33 hastanın beşine (%15,2) radyoterapi, yedisine (%21,2) kemoterapi, yedisine (%21,2)

Tablo 1. Hastaların cerrahi-patolojik verileri

Hasta no	Yaş	FIGO 2009 evre	Hücre tipi	MID	Servikal invazyon	Sitoloji	IYSI	Adneksal tutulum	Omental tutulum	Tümör boyutu (mm)	Çıkarılan PA lenf nodu sayısı	Çıkarılan P lenf nodu sayısı	Lenf nodu metastazı	Nonnodal ekstra uterin hastalık	İkincil primer
1	45	IB	E+S	≥1/2	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	35	3	19	Negatif	Negatif	Negatif
2	59	IA	E+BH	<1/2	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	0	R	R	Negatif	Negatif	Negatif
3	57	IIIC2	S+BH	IY	Stromal	Pozitif	Pozitif	R	R	R	R	R	R	P + PA	Negatif
4	60	IB	E+M	≥1/2	Negatif	Negatif	R	Negatif	Negatif	R	9	69	Negatif	Negatif	Negatif
5	59	IIIA	E+M	≥1/2	Stromal	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	20	28	74	Negatif	Negatif	Negatif
6	64	II	S+BH	IY	Stromal	R	Negatif	Negatif	Negatif	15	27	46	Negatif	Negatif	Negatif
7	64	IB	E+S	≥1/2	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	20	10	32	Negatif	Negatif	Negatif
8	41	II	E+BH	<1/2	Stromal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	110	46	62	Negatif	Negatif	Negatif
9	63	IIIC1	S+BH	≥1/2	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	35	15	31	P	Negatif	Negatif
10	68	IIIC1	E+BH	≥1/2	Negatif	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	35	11	51	P	Negatif	Negatif
11	65	IB	E+M	≥1/2	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	50	30	56	Negatif	Negatif	Negatif
12	58	IA	E+M	<1/2	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	30	14	28	Negatif	Negatif	Negatif
13	72	IIIC2	E+BH	≥1/2	Stromal	Negatif	R	Pozitif	Negatif	70	14	39	P + PA	Negatif	Negatif
14	61	IB	E+M	≥1/2	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	0	R	R	Negatif	Negatif	Negatif
15	81	II	E+M	≥1/2	Stromal	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	55	14	40	Negatif	Negatif	Negatif
16	65	IA	E+BH	IY	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	8	25	31	Negatif	Negatif	Negatif
17	54	IA	E+BH	IY	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	40	35	65	Negatif	Negatif	Negatif
18	65	II	E+BH	≥1/2	Stromal	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	60	24	53	Negatif	Negatif	Negatif
19	55	IA	E+BH	<1/2	Negatif	Negatif	R	Negatif	Negatif	1	R	R	Negatif	Negatif	Negatif
20	77	IVB	S+BH	Serozal	Stromal	Pozitif	R	Pozitif	Pozitif	25	22	30	P	Negatif	Negatif
21	58	IA	E+BH	<1/2	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	25	14	45	Negatif	Negatif	Negatif
22	62	II	E+M	<1/2	Stromal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	100	29	29	Negatif	Negatif	Negatif
23	50	IA	E+M	<1/2	Negatif	Negatif	Pozitif	R	Negatif	45	15	43	Negatif	Negatif	Over
24	55	IB	E+BH	≥1/2	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	25	17	29	Negatif	Negatif	Negatif
25	65	IIIC2	E+S	≥1/2	Negatif	Negatif	R	Negatif	Negatif	45	15	36	P + PA	Negatif	Negatif
26	48	II	E+M	<1/2	Stromal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	45	24	33	Negatif	Negatif	Negatif
27	49	IB	E+BH	≥1/2	Negatif	R	Pozitif	Negatif	Negatif	R	R	R	Negatif	Negatif	Negatif
28	59	IB	E+M	≥1/2	Negatif	Negatif	R	Negatif	Negatif	45	27	34	Negatif	Negatif	Negatif
29	45	IA	E+M	<1/2	Negatif	Negatif	R	Negatif	Negatif	45	28	44	Negatif	Negatif	Negatif
30	51	IVB	E+S	Serozal	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Pozitif	20	22	39	Negatif	Pozitif	Negatif
31	54	IIIA	E+BH	≥1/2	Stromal	Negatif	Pozitif	Pozitif	Negatif	80	35	43	Negatif	Negatif	Negatif
32	83	IA	E+S	IY	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	25	37	38	Negatif	Negatif	Negatif
33	65	IB	E+M	≥1/2	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	30	14	32	Negatif	Negatif	Negatif

IYSI: Lenfovasküler alan invazyonu, PA: Paraaortik, P: Pelvik, +Omental metastaz, Peritoneal sitoloji ve Adneksal tutulum haricinde, R: Raporlanmadı, MID: Myometrial invazyon derinliği, IY: Invazyon yok, E: Endometrioid, M: Mütisöz, BH: Berrak Hücreli, S: Seröz

Tablo 2. Hastaların klinik verileri

Hasta no	Preop Ca125	Adjuvant tedavi	KT kombinasyonu	Adjuvan tdv sonrası klinik cevap	Rekürrens varlığı	Rekürrens yeri	Rekürrens zamanı (ay)	Rekürrens tedavisi	Son durum
1	17	Cerrahi sonrası kaçmış	--	--	--	--	--	--	BE
2	8	Sandwich tedavi	P +CbP	TKC	Negatif	--	--	--	BE
3	2	Radioterapi	--	TKC	Negatif	--	--	--	BHÖ
4	--	Radioterapi	--	TKC	Negatif	--	--	--	BE
5	26	Kemoterapi	P +CbP	TKC	Negatif	--	--	--	BE
6	--	Tedaviyi yarım bırakmış	P +CbP	Takip yok	--	--	--	--	BE
7	--	Adjuvan tedavi almamış ¹	--	--	Negatif	--	--	--	BE
8	63	Sandwich tedavi	P +CbP	TKC	Negatif	--	--	--	HaY
9	--	Cerrahi sonrası kaçmış	--	--	--	--	--	--	BE
10	--	Sandwich tedavi	P +CbP	TKC	Negatif	--	--	--	BE
11	--	Cerrahi sonrası kaçmış	--	--	Negatif	--	--	--	BE
12	--	Adjuvan tedavi almamış ¹	--	--	Negatif	--	--	--	HaY
13	--	Sandwich tedavi	P +CbP	Takip yok	Negatif	--	--	--	BE
14	--	Adjuvan tedavi almamış ¹	--	--	Negatif	--	--	--	BE
15	--	Radioterapi	--	TKC	Pozitif	Pelvik	21	Kemoterapi	BE
16	--	Sandwich tedavi	Cis + Dox	TKC	Negatif	--	--	--	BE
17	--	Adjuvan tedavi almamış ¹	--	--	Negatif	--	--	--	HaY
18	3	Kemoterapi	P +CbP	TKC	Negatif	--	--	--	HaY
19	68	Kemoterapi	P +CbP	TKC	Negatif	--	--	--	BE
20	--	Kemoterapi	P +CbP	TKC	Pozitif	EA	6	Kemoterapi	HÖ
21	--	Adjuvan tedavi almamış ¹	--	--	Negatif	--	--	--	HaY
22	--	Radioterapi	--	--	Negatif	--	--	--	HaY
23	294	Kemoterapi	P +CbP	TKC	Negatif	--	--	--	HaY
24	--	Kemoterapi	P +CbP	TKC	Negatif	--	--	--	HaY
25	12	Sandwich tedavi	P +CbP	TKC	Negatif	--	--	--	BE
26	--	Adjuvant tedavi sürüyor	--	TKC	Negatif	--	--	--	HaY
27	--	Sandwich tedavi	P +CbP	TKC	Negatif	--	--	--	BE
28	339	Adjuvan tedavi almamış ¹	--	--	Negatif	--	--	--	BE
29	75	Cerrahi sonrası kaçmış	--	--	--	--	--	--	BE
30	10	Kemoterapi	P +CbP	Progresyon	Progresyon	EA	1	Kemoterapi	BE
31	--	Tedaviyi yarım bırakmış	P +CbP	Takip yok	--	--	--	--	BE
32	--	Adjuvan tedavi almamış ¹	--	--	Negatif	--	--	--	BE
33	--	Radioterapi	--	TKC	Negatif	--	--	--	BE

P: Paklitaksel, CbP: Karboplatin, Cis: Cisplatin, Dox: Doxorubicin, TKC: Tam Klinik Cevap, EA: Ekstra abdominal, HaY: Hastaliksız yaşıyor, BHÖ: Başka hastalıktan öldü, HÖ: Hastalıktan öldü, BE: Bilgi edinilemedi, ¹Adjuvan tedavi almamış, alamamış veya almayı reddetmiş

Tablo 3. Yaş ve lokal cerrahi-patolojik faktörler ile hücre tipi ilişkisi

Parametre	Hücre tipi		p	
	Endometrioid + Müsinöz (n=12)	Seröz ve/veya Berrak hücreli (n=21)		
	n (%)	n (%)		
Yaş ¹ (yıl)	59,5	59,0	0,851	
Tümör boyutu ¹ (mm)	45,0	25,0	0,185	
Evre	IA	3 (33,3)	6 (66,6)	0,411
	IB	5 (55,5)	4 (44,4)	
	II	3 (50)	3 (50)	
	IIIA	1 (50)	1 (50)	
	IIIC1	-	2 (100)	
	IIIC2	-	3 (100)	
	IVB	-	2 (100)	
	İnvazyon yok	-	5 (100)	
Myometrial invazyon derinliği	< ½	5 (55,5)	4 (44,4)	0,741
	≥ ½	7 (41,1)	10 (58,8)	
Servikal invazyon	Negatif	8 (36,3)	14 (63,7)	1,000
	Pozitif	4 (36,3)	7 (63,7)	
Lenfovasküler alan invazyonu	Negatif	7 (43,7)	9 (56,3)	0,216
	Pozitif	2 (20)	8 (80)	
Peritoneal sitoloji	Negatif	12 (44,4)	15 (55,5)	0,089
	Pozitif	-	4 (100)	
Over tutulumu	Negatif	10 (37,0)	17 (63,0)	0,311
	Pozitif	1 (20)	4 (80)	
Tubal tutulum	Negatif	12 (44,4)	17 (55,5)	0,107
	Pozitif	-	4 (100)	
Adneksiyal tutulum	Negatif	11 (40,7)	16 (59,2)	0,268
	Pozitif	1 (16,6)	5 (84,4)	
Çıkarılan lenf nodu sayısı ¹	58	60	0,949	
Lenf nodu metastazı	Negatif	12 (44,4)	15 (55,5)	0,041
	Pozitif	-	6 (100)	
Metastatik lenf nodu bölgesi	Sadece P	-	3 (100)	HY
	PA + P	-	3 (100)	
Adjuvan tedavi	Uygulanmadı	5 (38,4)	8 (61,5)	0,840
	Uygulandı	7 (35,0)	13 (65,0)	

¹Median değer, HY= Hesaplama yapılamaz, PA: Para-aortik, P: Pelvik

sandwich tedavi uygulandı. Adjuvan tedavi gerekli olmayan veya tedaviyi almayı reddeden (n=6), cerrahi sonrası tedaviye gelmeyen veya adjuvan tedavisini yarım bırakan (n=7) toplam 13 hastaya adjuvan tedavi uygulanmadı. Bir hastanın

adjuvan tedavisi çalışmanın yapıldığı zaman diliminde halen sürmekteydi. Adjuvan tedavi alan 20 hastanın ikisi tedavi sonrası takiplere gelmedi. Adjuvan tedavi sonucu değerlendirilen 18 hastanın 17'sinde (%94,4) tam klinik cevap

elde edildi (Tablo 2). Buna karşın bir hastada progresyon izlendi.

Lenf nodu metastazı varlığı sadece berrak hücreli veya seröz hücre tiplerinden en az birini içeren olgularda izlendi, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,041$). Ancak yaş, tümör boyutu, evre, myometrial invazyon varlığı ve derinliği, servikal yayılım, lenfovasküler alan invazyonu, adneksal tutulum, peritoneal sitoloji ve çıkarılan lenf nodu sayısı berrak hücre ve/veya seröz hücre tipini içeren ve içermeyen olgularda istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo 3).

Yedi hasta cerrahi sonrası ($n=4$) ve adjuvan tedavi sonrası ($n=3$) takip edilemediğinden ve bir hastanın halen tedavisi sürdüğünden sağ kalım analizi 25 hasta ile yapıldı. Bu 25 hastanın median takip süreleri 28 ay (aralık, 5-108) idi. Bu süre içerisinde iki hastada (%8) rekürrens gelişti (6. ve 21. ayda, sırasıyla hasta no#15 ve hasta no# 20). Ek olarak bir hastada (%4) adjuvan tedavi sırasında progresyon izlendi (hasta no#30). Bu üç hastanın ikisinde agresif hücre tipi mevcuttu (hasta no#20 ve hasta no#30). Bu iki hastada lenf nodu metastazı mevcuttu ve evre IVB'ydı (Tablo 1). Diğer hastada tümör endometrioid ve müsinöz komponentlerden oluşmaktaydı ve hastalık FIGO 2009'a göre evre II'deydi. Bu hastada pelviste 21 ay sonra rekürrens gelişti (hasta no#15). Rekürrens sonrası üç hastaya kemoterapi verildi. Ancak bunlardan biri tedavi sırasında tedaviyi reddederek takiplere gelmedi. Bu hastanın ve adjuvan tedavi sırasında progresyon gösteren hastanın son durumuna ilişkin bilgi edinilemedi (sırasıyla hasta no#15, hasta no#30).

Çalışmada yer alan 33 olgunun 9'u hastaliksız yaşamakta olup 22'sinin son durumu bilinmemektedir, ancak son durumu bilinmeyen bu hastaların median takip süresi 24 ay (aralık, 2-96 ay) idi. Diğer hasta rekürrens sonrası kemoterapiye rağmen ilk tanı zamanından sekiz ay sonra mevcut hastalığından ötürü, ek olarak çalışma grubunda bir hastaysa başka bir nedenden kaybedildi.

Tartışma

Miks tip endometrium kanseri iki veya daha fazla epiteliyal hücre tipinin bir arada olduğu ve hücre tiplerinden birinin histolojik olarak en az %10 oranında bulunması durumu olarak tanımlanır. Endometrium kanserinin miks tipi nadirdir. Seröz veya berrak hücre komponentli miks tip endometrium kanseri görülme oranı tüm endometrium kanserleri arasında %1,2'dir⁽⁴⁾. Kliniğimizde tedavi edilen 1640 endometrium kanserli olgularının %2'sinde miks tip endometrium kanseri saptandı. Seröz veya berrak hücre komponentleri içeren endometrium kanseri oranı %1,2 olarak saptandı.

Sherman ve ark., %25'ten fazla seröz komponenti olan endometrioid endometrium kanserli hastaların, seröz endometrium karsinomu olarak kabul edilmesi gerektiğini önermektedir⁽⁵⁾. Çalışmalarında iki durumda da prognoz ve sağ kalım oranları birbirine benzer bulunmuştur. Farklı bir görüş olarak, Lim ve ark. seröz komponent içeren

endometrioid karsinomu olan hastalarda komponent yüzdesinin kaç olduğuna bakılmaksızın olguya seröz karsinom olarak yaklaşılması gerektiğini bildirmişlerdir⁽⁶⁾. Bizim çalışmamızdaysa minör hücre komponenti %10 ve daha fazla olan olgular miks hücre tipi olarak tanımlandı. Çalışmalardaki bulgular tanı koymanın güç olduğunu ve farklı yaklaşımlar izlendiğini göstermektedir.

Grade düzeyi 3 olan endometrium kanserleri, grade düzeyi 1 veya 2 olanlara göre daha ileri yaşlarda görülmektedir⁽⁴⁾. Seröz veya berrak hücre komponentli endometrioid endometrium kanserli hastaların median yaş değeri 67 olarak bildirilmiştir⁽⁴⁾. Bizim çalışmamızda seröz veya berrak hücre komponentli olgularda median yaş değeri 59 olarak tespit edilmiş ve diğer komponentleri içeren olgularla karşılaştırıldığında yaş açısından farklılık olmadığı görülmüştür (59,0 vs 59,5, $p>0,05$) (Tablo 3).

Miks tip endometrium kanserinin tanısı erken veya geç evrelerde karşımıza çıkabilir. Çalışmamızda 2009 FIGO evreleme sistemine göre hastaların 18'inde (%54,5) evre I'di. İleri evre tümörlerin prognozunun kötü olduğu, ayrıca histolojik diferansiyasyon derecesi dikkate alındığında seröz ve berrak hücreli endometrial karsinomların kötü prognozlu histolojik hücre tipleri olduğu bilinmektedir⁽⁷⁾. Bizim çalışmamızda seröz ve/veya berrak hücre komponenti içeren olguların %38'i ileri evreyken (evre III-IV), bu komponentleri içermeyen olguların %8,3'ü ileri evreydi.

Seröz ve berrak hücreli endometrium kanserleri nadir görülen fakat agresif ilerleyen kanserler olarak tanımlanmaktadır⁽⁸⁾. Hücre tiplerine göre lenf nodu metastazlarını inceleyen bir çalışmada, agresif hücre tipli endometrium kanserli olgularda pelvisin tüm bölgelerinde metastaz saptanırken, para-aortik lenf nodu metastazının hücre tipinden bağımsız olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁾. Bizim çalışmamızda agresif hücre tipi komponenti olan olgularda pelvik ve para-aortik lenf nodu metastazı varlığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,041$).

Bir çalışmada, evre I saf endometrioid ve evre I müsinöz hücre tipi komponentli endometrioid endometrium kanserlerinin benzer klinik davranış ve prognoza sahip olduğu belirtilmiştir⁽¹⁰⁾. Bizim çalışmamızda müsinöz komponent içeren 12 olgunun hiç birinde lenf nodu metastazı gözlenmedi. Diğer cerrahi patolojik faktörler karşılaştırıldığında ise evre, myometrial invazyon varlığı, servikal yayılım, lenfovasküler alan invazyonu, adneksiyal tutulum, peritoneal sitoloji ve çıkarılan lenf nodu sayısı bakımından sonuçlar seröz ve/veya berrak hücreli komponentli grupta sayısal olarak daha fazla görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Berrak hücreli ve seröz komponenti birlikte içeren miks endometrium kanserli dört olgunun cerrahi-patolojik özelliklerini incelediğinde üç olguda (%75) lenf nodu metastazı, üç olguda (%75) servikal stromal tutulum, iki olguda (%50) sitoloji pozitif, iki olguda (%50) ovaryan metastaz saptandı. Her iki agresif hücre tipinin yer aldığı

miks endometrium kanserinde kötü prognostik faktörlerin daha fazla olduğu görüldü.

Evre I endometrium kanserli hastalar cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Agresif tipte komponenti olan erken evre endometrioid endometrium kanserinde ise uygulanan tedavi stratejisinin belirlenme ihtiyacı vardır. Çalışmamızda minör agresif komponenti olan tüm olgulardan bir hastaya radyoterapi, yedi hastaya sandwich tedavisi, beş hastaya kemoterapi verildi. Cerrahi sonrası veya adjuvant tedavi bitmeden takip edilemeyen (n=5) ve adjuvant tedavi almamış veya almayı reddetmiş (n=3) toplam 8 hastaya tedavi uygulanmadı.

Retrospektif doğası ve hasta grubunun sayısının sınırlı olması çalışmanın önemli limitasyonudur. Ayrıca çalışmamızda minör hücre komponenti %10 ve daha fazla olan olgular miks hücre tipi olarak değerlendirilmiş ancak komponentin yüzdesi tam olarak belirtilmemiştir. Bu durum çalışmamızın bir diğer limitasyonudur. Ancak tek bir merkez kaynaklı olması, patoloji materyallerinin jineko-patolojiler tarafından değerlendirilmiş olması ve hastaların jinekolog onkologlar tarafından takip edilmiş olması çalışmanın avantajlarındandır.

Sonuç

Sunulan çalışmada seröz veya berrak hücre komponentli endometrioid karsinomu olan hastaların cerrahi-patolojik faktörler açısından kötü prognostik faktörlere sahip olduğu görüldü. Ek olarak bu iki hücre tipini bir arada bulunduran olguların kötü prognostik faktörleri taşıma olasılığının daha yüksek eğilimde olduğu saptandı. Buna karşın rekürrens gelişen üç hastanın ikisinde agresif hücre tipi mevcuttu. Diğer hastada tümör endometrioid ve müsinöz komponentlerden oluşmaktaydı. Bu hastalarda ikinci hücre tipinin eklenmesinin rekürrens paternini ve sağ kalım oranlarını nasıl değiştirdiğiyle ilgili daha net sonuçlar elde edebilmek için hasta sayısının daha fazla olduğu, daha uzun takip süresinin elde edilebildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Eser SY, Karakılınç H. Cancer incidence in Turkey. Chapter 1.6 page: 35-51, In: Cancer Control in Turkey. Tuncer AM, Özgül N, Olcayto E and Gültekin M (eds). Ministry Publication Number: 776, Ankara, 2010.
2. Ronnet BM, Zaino RJ, Ellenson LH, et al. Endometrial Carcinoma. In: Kurman RJ, ed. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th ed. New York: Springer, 2002; 538.
3. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication 1979, No: 148
4. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. Gynecol Oncol 2013;129(2):277-84.
5. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, Delgado G, Kurman RJ. Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. Am J Surg Pathol 1992;16(6):600-10.
6. Lim P, Al Kushi A, Gilks B, Wong F, Aquino-Parsons C. Early stage uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: effect of adjuvant whole abdominal radiotherapy and pathologic parameters on outcome. Cancer 2001;91(4):752-7.
7. Quddus MR, Sung CJ, Zhang C, Lawrence WD. Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in "mixed-type" endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases. Reprod Sci 2010;17(7):673-8.
8. Cirisano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. Gynecol Oncol 2000;77(1):55-65.
9. Turan AT, Dündar B, Gündoğdu B, Boztosun A, Özgül N, Boran N, et al. The effect of cell type on surgico-pathologic risk factors in endometrial cancer. J Turkish-German Gynecol Assoc 2011;12(1):9-14.
10. Ross JC, Eifel PJ, Cox RS, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium. A clinicopathologic and histochemical study. Am J Surg Pathol 1983;7(8):715-29.