

# ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA OVARİUM YÜZEY EPİTELİNİN HİPERPLASTİK VE METAPLASTİK LEZYONLARI

Dr. Zülal KUTLUAY (\*), Dr. Nilüfer TEL (\*\*), Dr. Esin KOTİLOĞLU (\*\*\*), Dr. Ülkü ÖNER (\*\*), Dr. Özgül PAŞAOĞLU (\*\*)

**ÖZET:** Embriyolojik olarak ovarium yüzey epiteli ve endometrium aynı (Müllerian) orijini paylaşmaktadır. Bu nedenle onkojenik stimuluslara benzer cevaplar verebilecekleri düşünülebilir. Bu çalışmada endometrial Ca tanısı ile opere edilmiş 40 vak'a ile neoplastik ya da hiperplastik lezyon dışı nedenlerle opere edilmiş 16 vak'a (kontrol grubu) ele alınmıştır. Ovarian yüzey epitelinin hiperplazi, metaplazi ve papillomatosis şeklinde sınıflanan lezyonları, endometrial Ca grubunda % 55; kontrol grubunda ise % 43.75 oranında saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p>0.05$ ).

**ANAHTAR KELİMELEER:** Endometrial Ca, over yüzey epiteli, Müllerian sistem, onkoloji, patoloji.

**SUMMARY:** HYPERPLASTIC AND METAPLASTIC LESIONS OF OVARIAN SURFACE EPITHELIUM IN ENDOMETRIAL CARCINOMAS. Ovarian surface epithelium and endometrium share the same embryological (Müllerian) origin. For this reason, it might be suggested that they will respond to oncologic stimuli in the same manner. This study includes 40 cases of endometrial Ca and 16 control cases operated on causes other than hyperplasia or neoplasia. Changes in ovarian surface epithelium were classified as hyperplasia, metaplasia and papillomatosis. These changes were observed in 55% of endometrial Ca group and 43.75% of control group. The difference between the groups was not statistically significant ( $p>0.05$ ).

**KEY WORDS:** Endometrial Ca, ovarian surface epithelium, Müllerian system, oncology, pathology.

## GİRİŞ

Embriyolojik dönemde dışında ovarium yüzey epiteli, tuba uterinalar, uterus, vagina 1/3 üst kısmı ve forniksler Müllerian sistemden orijin alır (1-3). Bu organların yüzey epitelleri ileri yaşlarda bile uygun metaplastik ve neoplastik stimuluslar altında Müllerian metaplazi ve hiperplazi gösterebilme potansiyelini korurlar (3-5). Bu gözleme dayanarak Müllerian sistem orijinli bu organların aynı onkojenik stimulusa benzer yanıtlar verebileceği düşünülebilir. Bu çalışmanın amacı, Müllerian sisteme ait endometriumda karsinom geliştiğinde aynı orijini paylaşan ovarian yüzey epitelinde oluşabilecek değişiklikleri belirlemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı arşivinden endometrial karsinom (Ca) tanısı almış 40 vak'a çalışma grubu olarak; pelvik relaksasyon ya da enfeksiyon nedeniyle opere edilmiş, myometrium, endometrium veya servikslerinde hiperplastik ya da neoplastik lezyonu olmayan 16 vak'a ise kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Bu vak'lara ait parafin bloklardan 4-6  $\mu$  kalınlığında, en az 3 adet yeni kesit hazırlanarak Hematoksilen-Eozin, Periodik Asit Schiff ve Van Gieson boyaları ile boyanmış ve ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir.

Ovariuma ait kesitlerde yüzey epiteli ve bazı vak'larda var olan inklüzyon kistlerinin döşeyici epitelindeki değişiklikler dikkate alınmış ve aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir;

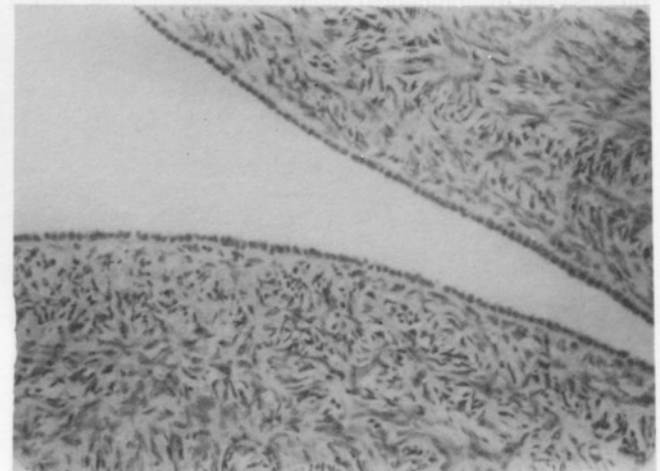
Ovarium yüzey epiteli gözlenmediğinde ya da sadece kriptlerde ve inklüzyon kistlerinde tek sıralı kuboidal epitel görüldüğünde "NORMAL" olarak değerlendirilmiştir (Resim 1). Hafif hiperkromatik nüveli, sıklıkla psödostratifikasyon gösteren kolumnar hücrelerden oluşuyorsa "HİPERPLAS-

TİK" olarak yorumlanmıştır (4) (Resim 2). Ovarium yüzey epitelinin stroma ya da subepitelyal dokuyu da beraberinde sürükleyerek hiperplastik ve/veya metaplastik epitle örtülü projeksiyonlar oluşturduğu form "YÜZEY PAPİLLOMATOZİS" olarak sınıflandırılmıştır (6). MÜLLERİAN METAPLAZİ LEZYONLARI ise 4 ayrı grupta incelenmiştir; aralarında yer yer berrak hücrelerin bulunduğu silyalı kolumnar epitel "tubarik" (Resim 3); eozinofilik sitoplazmalı, koyu kromatin ve nadiren belirgin nüveciği olan uzunca nüvelere sahip kolumnar epitel (endometrioid); keratinizasyon göstermeyen çok sıralı yassılaştırmış görünümdeki epitel "skuamoid"; bazıları intrasitoplazmik PAS (+) damlacıklar içeren, sekretuar tipteki kolumnar epitel "müsinöz" metaplazi olarak adlandırılmıştır (4).

Sonuçlar düzeltilmiş Yates ki kare testi ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

## BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 40 endometrial Ca vak'asının yaşları 37-70 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 53.60 idi. Vak'aların 29 tanesi postmenapozal dö-



Resim 1. Erişkin bir kadının ovarium yüzey epitelinin normal görünümü (H&E, X200)

\* Sakarya Çocuk Hastanesi ve Doğumevi, Patoloji uzmanı

\*\* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Profesör

\*\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Patoloji Ünitesi, Yardımcı Doçent

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır

nemdeydi; 11 tanesinin ise halen menstruel siklusu devam etmekteydi. Sadece biri nullipardı, 35 vak'a 1-9 gebelik geçirmişti, 4 tanesinin ise paritesi hakkında bilgi edinilemedi. Tanıları endometrial biyopsi ile konulduktan sonra total histerektomi+bilateral salpingooferektomi+bilateral lenf nodu diseksiyonu operasyonu uygulanmıştı ve eşlik eden ovarian patolojileri yoktu. Ovariumlarda metastazı olan materyaller çalışma kapsamına alınmadı. Patolojik tanılar 19 vak'ada papiller adeno Ca, 16 adeno Ca, 4 adenoakantoma ve 1 berrak hücreli adeno Ca idi.

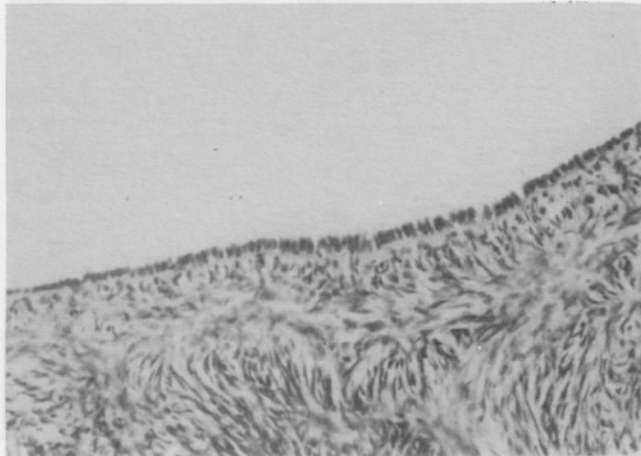
Kontrol grubunu oluşturan 16 vak'ının yaşları 36-60 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 46.62 idi. Dört adedi postmenapozal, 12'si ise doğurganlık çağındaydı. Üç vak'ının paritesi hakkında bilgi edinilemezken 13 tanesi 2-9 gebelik geçirmişti.

İncelenen materyalde saptanan ovarium yüzey epitelinin özellikleri Tablo'da gösterilmiştir. Ovarium yüzey epitelinde lezyon saptanan endometrial Ca grubunda yer alan 22 vak'a ile kontrol grubundaki 16 vak'a karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Hiperplazi, metaplazi, hiperplazi ve metaplazi, metaplazi ve papillomatozis gösteren vak'alar ayrı ayrı gruplandırılarak karşılaştırıldığında da sonuç istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ).

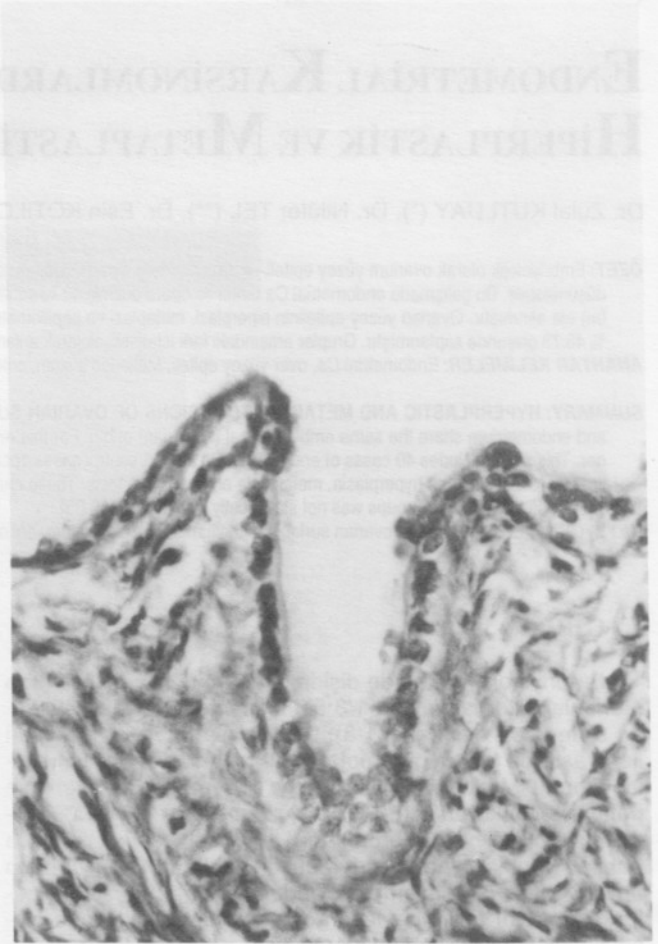
## TARTIŞMA

İnsanda ovarium yüzey epiteli, ilerleyen yaşla birlikte dejeneratif değişiklikler gösterir ve postmenapozal dönemde tümüyle deskuame görünümündedir. Bu dönemde yalnızca ovarium yüzeyindeki kriplerin bazalinde veya inklüzyon kistlerinde gözlenebilir. Söz konusu dejeneratif ve deskuamatif değişikliklerin nedeni halen kesin olarak bilinmemekle beraber, sikluslar boyunca inişler çıkışlar gösteren hormonların etkisinde gerçekleşen ovulasyonların oluşturduğu travma suçlanmaktadır. Bu görüş, infertil kadınlarda ve polikistik over sendromunda ovarium yüzey epitelinin ileri yaşlarda dahi korunduğunun gösterilmesi ile destek bulmaktadır (4).

Östrojen ve progesteron reproduktif dönem boyunca ovariumlardan salgılanır. Ovariumlar bu hormonların kaynağı olduğu gibi, aynı zamanda da hedef organıdır. Nitekim, normal ovariumlarda, bazı benign ve özellikle düşük evreli ve iyi differansiye epitelyal over tümörlerinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (7,8). Ayrıca



Resim 2. Ovarium yüzey epitelinde hiperplazi (H&E, X200)



Resim 3. Ovarium yüzey epitelinde tubarik tipte metaplazi (H&E, X200).

malign ovarium yüzey epiteli tümörü bulunan vak'aların % 40-50'sinde idrarla atılan östrojenlerin arttığı saptanmıştır (9). Bu hormonların temel hedef organı ise endometriumdur. Endometrial Ca vak'alarında yapılan hormon reseptörü çalışmaları ile çoğunda hem östrojen hem de progesteron reseptörü saptanmıştır (8). Endometrial Ca etyolojisine yönelik araştırmalar da ana onkojenin östrojen olduğunu ortaya koymuştur (3,10-12).

Tüm bu çalışmalar hem endometrium hem de ovariumların bu hormonlara duyarlı olduğunu ve aynı zamanda onkogenik etkiye sahip östrojene cevap olarak tümörler oluşturabileceğini göstermektedir. Ayrıca her iki organın da epitelindeki hiperplastik ve/veya metaplastik değişikliklerin neoplazi ile sonuçlanabileceği bilinmektedir (3,4,8,9,13).

Müllerian sistem orijinli organlarda multifokal neoplazilerin oluşumu da ortak embriyolojik kökenli bu organların neoplastik stimuluslara ortak cevap vermeleri ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Böylece son yıllarda üst genital kanaldaki multifokal ya da simultane neoplazilerin metastatik değil, iki ayrı primer tümör olarak kabul edilmesi eğilimi artmaktadır (14-17). Böyle vak'alarda genellikle karsinomların yüzeyel ve iyi differansiye oldukları ve prognozun iyi seyrettiği bildirilmektedir (15,18,19). Öyleyse endometrial Ca riskini arttırdığı kesin olarak ortaya konan östrojenik stimulusun ortak embriyolojik orijine sahip ovarium epitelinde de değişiklikler oluşturması ve ovarian yüzey epiteli tümörlerinin oluşum riskini arttırabileceği düşünülebilir (4,11).

**TABLO: KONTROL VE ENDOMETRİAL KARSİNOM GRUPLARINA AİT OVARİUM YÜZEY EPİTELİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI (\*)**

| Histopatolojik Bulgular     | Kontrol Grubu |       | Endometrial Ca Grubu |      |
|-----------------------------|---------------|-------|----------------------|------|
|                             | Sayı          | %     | Sayı                 | %    |
| Normal                      | 9             | 56.25 | 18                   | 45   |
| Hiperplazi                  | -             | -     | 2                    | 5    |
| Metaplazi                   | 5             | 31.25 | 15                   | 37.5 |
| Papillomatosis              | -             | -     | -                    | -    |
| Hiperplazi ve metaplazi     | 2             | 12.5  | 4                    | 10   |
| Metaplazi ve papillomatosis | -             | -     | 1                    | 2.5  |
| Toplam                      | 16            | 100   | 40                   | 100  |

Resta ve ark.'nın yaptığı çalışmada 50 adet endometrial Ca tanısı almış, 48 tanesi postmenapozal hastanın over yüzey epiteli özellikleri araştırılmıştır (4). Bu hastaların 18 adedi nullipardır. Kontrol grubu olarak 35'i postmenapozal dönemde 7'i nullipar, uterovaginal prolapsus nedeniyle opere edilmiş 50 vak'a incelenmiştir. Çalışma grubunun % 24'ünde kontrol grubunun ise % 78'inde ovarium yüzey epiteli deskuame ya da doğal görünümde bulunmuştur. Halbuki postmenapozal dönemdeki hastaların oranı endometrial Ca grubunda daha fazla olduğuna göre, bu grupta ovarium yüzey epitelinin deskuame veya doğal görülmeye oranı daha fazla saptanmalıydı. Beklenenin aksine olan bu bulgu, endometrial Ca'a yol açan stimulusun etkisi ile açıklanabilir. Nullipar kadınlarda ve postmenapozal dönemde anovulasyon nedeniyle progesteronun koruyucu etkisi söz konusu olmadığına göre bu çalışmadaki neoplastik stimulusun östrojen olduğu ve % 76 vak'ada saptanan ovarium yüzey epitelinin hiperplastik metaplastik ve papillomatöz lezyonların oluşumuna yol açtığı düşünülebilir.

Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da yukarıdaki sonuçlara paralellik göstermekle beraber tam uyumlu değildir. Ovarium yüzey epitelinin normal ya da deskuame olduğu vak'a oranı çalışma grubunda % 45, kontrol grubunda ise % 56.25. Oranlardaki farklılık gruplarda yer alan vak'aların parite sayıları, postmenapozal ya da doğurganlık çağında olmaları gibi özelliklerine bağlanabilir. Bu parametreler açısından her iki çalışmanın grupları özdeş değildir.

Sonuç olarak, Müllerian sistem orijinli organlar onkojenik stimuluslara benzer yanıtlar verebilmektedir. Buna bağlı olarak endometrial ca vak'alarında ovarian yüzey epitelinde hiperplazi, metaplazi ve papillomatöz lezyonlar normal popu-

lasyona göre daha fazla gözlenmekte ve bu lezyonlar ileride gelişebilecek ovarian yüzey epiteli orijinli tümörler için öncü lezyonlar olabilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Novak ER, Woodruff JD. Novak's gynecologic and obstetric pathology. 8th Ed. Philadelphia, London, Toronto, Tokyo: WB Saunders Co., 1979: 355-74.
- Sadler Tw. Langman's medical embryology. 5th Ed. Baltimore, Hong-kong, London, Sydney: Williams and Wilkins, 1985: 258-68.
- Fox H. Ovarian tumors: Classification, histogenesis and aetiology. In: Langley FA, Fox H, editors. Obstetrical and gynecological pathology. Edinburgh, London, Melbourne and New York: Churchill Livingstone, 1987: 542-55.
- Resta L, De Benedictis G, Scordari MD, Orlando E, Borraccino V, Milillo F. Hyperplasia and metaplasia of ovarian surface epithelium in women with endometrial carcinoma. Suggestion of a hormonal influence in ovarian carcinogenesis. Tumori 1987; 73: 249-56.
- Von Numers CK. Observations on metaplastic changes in the germinal epithelium of the ovary and on the aetiology of ovarian endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 1965; 44: 107-16.
- Serov SF, Scully RE, Sobin LH. Histological typing of ovarian tumours. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 1973:38.
- Lantta M. Estrogen and progesterone receptors in normal ovary and ovarian tumors. Acta Obstet Gynecol Scand 1984; 63: 497-503.
- Hendrickson MR, Kempson RL. Endometrial hyperplasia, metaplasia and carcinoma. In: Langley FA, Fox H, editors. Obstetrical and gynecological pathology. Edinburgh, London, Melbourne and New York: Churchill Livingstone, 1987: 354-404.
- Scully RE. Ovarian tumors. Am J Pathol 1977; 3: 686-720.
- Smyczek-Gargya B, Geppert M. Endometrial cancer associated with polycystic ovaries in young women. Path Res Pract 1992; 188: 946-8.
- Siliteri PK. Steroid hormones and endometrial cancer. Cancer Res 1978; 38: 4360-6.
- McDonald TW, Annegers JF, O'Fallon WM, Dockerty MB. Malkasian GD, Kurland LT. Exogenous estrogen and endometrial carcinoma: Case control and incidence study. Am J Obstet Gynecol 1977; 6: 572-80.
- Gusberg SB, Deligdisch L. Ovarian dysplasia. A study of identical twins. Cancer 1984; 54: 1-4.
- Rutgers JL, Scully RE. Ovarian mixed-epithelial papillary cystadenomas of borderline malignancy of mullerian type-A clinicopathologic analysis. Cancer 1988; 61: 546-54.
- Woodruff JD, Solomon D, Sullivant H. Multifocal disease in the upper genital canal. Obstet Gynecol 1985; 5: 695-8.
- Eifel P, Hendrickson M, Ross J, et al. Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus. Cancer 1982; 50: 163-70.
- Kaminski PF, Norris HJ. Coexistence of ovarian neoplasms and endocervical adenocarcinoma. Obstet Gynecol 1984; 64: 553-6.
- Symonds DA, Johnson DP, Wheelless CR. Feulgen cytometry in simultaneous endometrial and ovarian carcinoma. Cancer 1988; 61: 2511-6.
- Casey AC, Bell DA, Lage JM, et al. Epithelial ovarian tumors of borderline malignancy: Long-term follow-up. Gynecol Oncol 1993; 50: 316-22.