

ENDOMETRİOZİSLERDE ATİPİ RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

Dr. Sare KABUKÇUOĞLU*, Dr. Nilüfer TEL*, Dr. Ülkü ÖNER*,
Dr. Özgül PAŞAOĞLU*, Dr. İlknur TOPÇU*, Dr. Sinan ÖZALP**

ÖZET: Uterustaki endometrial hiperplazilere benzer şekilde endometriozis odaklarında da sitolojik atipi görülebilir, fakat bu hastalarda adenokarsinom gelişim riski tam olarak bilinmemektedir. Hastalarda tedavi ya da endojen nedenlere bağlı, karşılanmamış östrojen stimulusunun olması, endometriozis odaklarının tekrar aktive olarak atipili hiperplaziye ya da kansere dönüşümüne yol açabilir. Yakın zamanlarda, p53 ve DNA ploidi ile yapılan çalışmalar, karsinojenik saha etkisinin, karsinom yakınında endometriozislerde hiperplastik ve atipik değişikliklerin oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. 1998 yılında Anabilim Dalımızda histopatolojik incelemesi yapılan adenomyozislerde atipi gelişiminin izlendiği, ard arda gelen 2 olgu, çevresel faktörlerin ve/veya ovulasyon indüksiyon tedavisinin daha yaygın kullanılmasının da adenomyozislerde atipi gelişiminde rolü olabileceğini düşündürdü. Bu nedenle 1988-1997 yılları arasında, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan, 2272 histerektomi materyali ve 347 salpingooferektomi materyali retrospektif olarak tekrar gözden geçirildi. Endometriozisle birlikte olan kadın üreme sistemine ait kanser olgularına ait histolojik kesitlerin tümü tekrar incelendi. Adenomyozis, endometrial kanser birlikteliği %10 (10/100), adenomyozis ovaryum kanseri birlikteliği %19.23 (15/78) oranında bulundu. Endometrial kanserli olguların 4'ünde (%4) adenomyozis odaklarında atipi vardı. Endometrioid tip malign overyum tümörlü olgulardan birisinde ovaryumda endometriozis odağında atipi (%1.28), birisinde de (%1.28) adenomyozis odağında atipi izlendi.

ANAHTAR KELİMELEER: Endometriozis, adenomyozis, atipi

SUMMARY: ATYPIA IN ENDOMETRIOSIS: Endometriosis occasionally exhibits cytologic atypia or hyperplasia resembling uterine endometrial hyperplasias, but the risk of development of adenocarcinoma in these patients is not exactly known. Unopposed estrogenic stimulus with or without therapy may cause reactivation of endometriosis and development of atypical hyperplasia or cancer. Recently, p53 and DNA ploidy studies in these subjects made us think that carcinogenic field effects in the vicinity of carcinoma may cause hyperplastic and atypical changes in endometriosis. Two subsequent cases in 1998 suggested that environmental effects and/or widespread use of ovulation induction therapy might affect atypia arising from adenomyosis. 2272 hysterectomy and 347 salpingo-oophorectomy specimens were identified from the files of Department of Pathology, Osmangazi University Faculty of Medicine during a 10-year period from 1988-1997. Histologic slides were reexamined in all endometriosis cases in female genital tract cancers. Adenomyosis was found in association with endometrial carcinoma in 10% of 100 cases and in association with malignant ovarian carcinoma, 1.28% of ovarian carcinoma. There was one case having epithelial atypia in ovarian endometriosis focus in an ovarian endometrioid carcinoma.

KEY WORDS: Endometriosis, adenomyosis, atypia

GİRİŞ

Adenomyozis, üreme çağının geç dönemlerinde ya da perimenopozal dönemde görülür. Hastalar genellikle multipardır. Olguların %5-10'u nulliparlarda izlenir. Adenomyozislerde tanı, nadiren histopatolojik inceleme öncesinde konulabilir. Histerektomi spesmenlerinde adenomyozise opere edildiği merkez, tanı kriterleri ve operasyon amacına göre değişen çok farklı oranlarda rastlanabilir (1,2). Çeşitli serilerde %8-62 oranında bildirilmiştir (3,5). Myom içersinde adenomyozis oluşumu ile tanımlanan adenomyomlar, endometrial poliplerin %2'sini oluştururlar. Adenomyomun polipoid kitle şeklinde endometrial kaviteye uzanması ise polipoid adenomyom olarak tanımlanır (1). Bu lezyonların gelişiminde, Tip I endometrial karsinomlarda olduğu gibi östrojenle yakından ilişki olduğu bilinmektedir (4,6,7). Adenomyozis hakkında en fazla kabul edilen teori müllerian orijinli olduğu, endometriumun myometrium içersine doğru ilerlemesi ile oluşudur. Bu odaklar genellikle, bazal endometrium kazanabilirler. Progesteronun bu ektopik odaklara etkisi çok azdır. Gebelik dışında bu odaklardaki glandlarda sekretuar değişiklik görülmez. Hücrel atipi nadirdir. Eksternal endometriozisten farklı olarak, adenomyozis odaklarında belirgin kanama eğilimi ve inflamatuvar cevap yoktur (1).

Çalışmada, Anabilim Dalımızda 1998 yılı içersinde tanı alan adenomyozislerde atipi ve kanser ilişkisini yansıtan 2 ol-

gu nedeniyle Ocak 1988-Aralık 1997 yılları arasında incelenen 2272 histerektomi ile 347 salpingooferektomi materyali retrospektif olarak tekrar gözden geçirildi, adenomyozislerde atipi bulunuşu ile endometrial kanser, ovaryum kanseri ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 1988-Aralık 1997 yılları arasında Anabilim Dalımızda tanı alan 2272 histerektomi materyali ve 347 salpingooferektomi materyali retrospektif olarak incelendi. Endometriozis, endometrial hiperplazi, adenomatöz polip, leiomyom varlığı araştırıldı. Endometrial ve primer ovaryum karsinomu bulunan olguların, arşivimizdeki preparatları tekrar gözden geçirilerek adenomyozis, endometriozis sıklığı, lokalizasyonu, endometriozis odaklarındaki atipik, hiperplastik, metaplazik değişikliklerin varlığı araştırıldı. 1998 yılında tanı alan adenomyozislerde atipi gelişimine örnek nitelik taşıyan 2 olgu sunuldu.

SONUÇ

OLGU SUNUMU

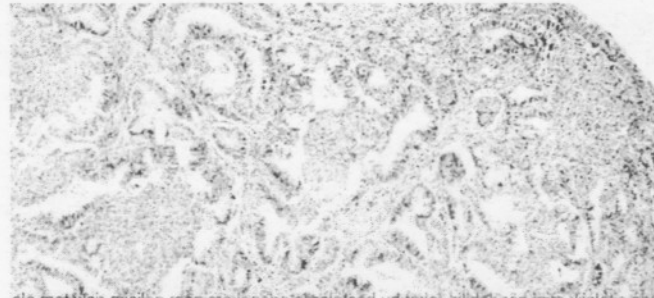
1. Olgu

28 yaşında, primer infertilite nedeniyle 2 yıl öncesine clo-miphene citrate tedavisi alan hasta, düzensiz kanamalarının olması nedeniyle yapılan küretajda endometriumda morular metaplazi ile atipili kompleks hiperplazi ve fokal bir alanda karsinoma dönüşüm saptanması üzerine hastanemize refer edildi. Histeroskopi eşliğinde tekrarlanan küretaj materyali, morular metaplazili atipik kompleks hiperplazi olarak rapor edildi. Hastanın cerrahi tedaviyi tercih etmesi nedeniyle tip III

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

XIV. Ulusal Patoloji Sempozyumu'nda (Prof. Dr. Behçet Tınaztepe anısına, 27-30 Mayıs 1998) poster olarak sunulmuştur.



Resim 1: Aynı olguda adenomyozis odağında morular metaplazi ve kompleks hiperplazi (H-E x80).



Resim 2: Aynı olguda adenomyozis odağında morular metaplazi ve kompleks hiperplazi (H-E x80).

histerektomi uygulandı. Spesmenin incelenmesinde endometriumda kompleks hiperplazi ve morular metaplazi izlendi. Olgununuluparaloluşu genç yaşı, geçmişte ovulasyon indüksiyon tedavisi almış olması ve adenomyozis odağında ve endometriumda eş zamanlı atipik hiperplastik değişikliklerin bulunması nedeniyle ilginç bulunarak sunuldu (Resim 1-2).

2. Olgu: 48 yaşındaki hastaya tedaviye dirençli basit hiperplazi nedeniyle histerektomi yapıldı. Histerektomi materyalinin incelenmesinde, kavitede iki adet polipoid adenom görüldü. Endometriumda basit hiperplazi vardı. Polipoid adenomlardan birinin yüzeyinde, atipili basit hiperplazi saptandı. Adenomyozis odakları da hiperplazik görünümdeydi. Olgu yüzey epiteli ve adenomyozis odaklarında eş zamanlı hiperplazi görülmesi nedeniyle sunuldu.

Bizim çalışmada adenomyozis %22,45 (510 olgu), endometriozis eksterna %5,91 (155 olgu), servikal adenomyozis %0,75 (17 olgu), endometrial hiperplazi %10,56 (240 olgu), leiomyom %48,10 (1093 olgu) adenomatoz endometrial polip %7,31 (166 olgu) endometrial kansinom %4,4 (100 olgu) epitelyal over kansinomu %3,43 (78 olgu) tanısı almıştı. Endometrial kansinom tanısı alan 100 olgudan 74'si endometrioid, 37'si seröz, 12'si adeoskuamöz, 7'si diğer histiyal türlerdi. Bu olguların 10'unda (%10) adenomyozis vardı (Tablo 2). Epitelyal ovaryum kansinomu bulunan 78 olgudan 15'i (%19,23) adenomyozis ile birlikteydi. Bu olgulardan 60'i seröz kansinom, 7'si müsinöz kansinom, 5'i endometrioid kansinom, 3'ü berrak hücreli kansinom, 2'si strabizyon hücreli kansinom, birisi ise indifferansiyel kansinom tanısı almıştı. Diğer primer ve metastatik ovaryum tümörlerinde endometriozise rastlanmadı (Tablo 3). Serviks kanser-

li 1 olgumuzda adenomyozis görüldü.

Tümör, endometrial kansinomlu olguların %37'sinde endometriumun 1/2'sinden azını infiltre etmişti. Adenomyozis ile endometrial kansinomun birlikte görüldüğü olgularda cerrahi evre 6 olguda Ia, 1 olguda Ib, 1 olguda Ic, 1 olguda IIa, 1 olguda IIc olarak belirlendi. Adenomyozis bulunan olguların 9'unda kansinom endometrioid tipte, birisinde ise seröz tipte idi. Endometrioid kansinomlu olgularımızdan ikisinde, adenomyozis odağında basit hiperplazi, ikisinde atipi, ikisinde atipik ve metaplastik değişiklikler yanı sıra tümöral tutulum görüldü (Resim 3-4). Diğer 4 olguda proliferatif değişiklikler izlendi. Adenomyozis odaklarında tümöral tutulum görülen 2 olgumuzdan adenomyozis odakları perimetriumu kadar ulaşan yaygın alanlarda izleniyordu. Bir olguda tümöral invazyon olmaksızın, adenomyozis odağında atipi görüldü. Seröz kansinomlu bir olgumuzda tümör, adenomyomun endometrial yüzündeki polip içinde gelişmiş olup, Ia olarak evrelendirildi. 73 yaşındaki bu olguda adenomyom içindeki glandlar basit hiperplazi ve fokal atipi gösteriyordu.

Malign epitelyal ovaryum kansinomlarının oluşturduğu 78 olgudan dizimizde, endometrioid ovaryum kansinomlu bir olguda (%1,28) adenomyozis odaklarında proliferatif değişiklikler, kanama ve atipi izlendi (Resim 5). Bir başka endometrioid kansinomlu olguda da (%1,28) ovaryumdaki endometriotik odakta atipi vardı (Resim 6).

TARTIŞMA

Östrojenin endometrial kansinom, adenomyozis, endometrial hiperplazi gelişimindeki rolü iyi bilinmektedir. Endometrial kansinomlu hastalarda, diğer hastalardan daha yüksek oranda adenomyozis bulunduğu rapor edilmektedir. Adenomyozis ile endometrial kansinom birlikteliği çeşitli serilerde %17,5 -%39 oranında bildirilmiştir (3,8). Hayata ve arkadaşları 1/2'den az myometrial invazyonu bulunan 30 endometri-

SONUÇ

TABLO 1. 2272 HİSTEREKTOMİ VE 347 SALPİNGOOOFEREKTOMİ MATERYALİNDE ÇEŞİTLİ PATOLOJİLERİN GÖRÜLME SIKLIĞI

Patolojik tanı	Olgu sayısı ve yüzde	Patolojik tanı	Olgu sayısı ve yüzde
Adenomyozis	510 (%22,45)	Endometrium kansinomu	100 (%4,4)
Endometriozis eksterna	155 (%5,91)	Epitelyal ovaryum kansinomu	78 (%3,43)
Servikal adenomyozis	17 (%0,75)	Adenomyozis endometrial kanser birlikteliği	10 (%10)
Endometrial hiperplazi	240 (%10,56)	Adenomyozis ovaryum kansinomu birlikteliği	15 (%19,43)
Adenomatöz endometrial polip	166 (%7,31)		
Leiomyom	1093 (%48,10)		

TABLO 2. DİZİMİZDEKİ ENDOMETRİUM KARSİNOMLU OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK TİPLERE GÖRE DAĞILIMI

Endometrium karsinomlu olgular	Olgu sayısı
Endometrioid	74
Seröz karsinom	7
Adenoskuamoz	12
Mikst müllerian tümör	7
Toplam	100

al kanserli olgudan 8'inde, adenomyozis odağının varlığını saptamışlardır (5). Chrysostomou ve ark., 5 yıllık süre içinde incelenen 646 histerektomi materyalinde, 40 endometrial karsinomlu olguda %17.5 oranında adenomyozis tanımlamıştır. Kontrol serilerinde ise adenomyozis insidansını %26 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada adenomyozis endometrial kanser birlikteliği %4.2, ovaryum karsinomu birlikteliği %1.2, seröz karsinom birlikteliği %0.61, endometrial hiperplazi birlikteliği %21.6 oranındadır (3). Bu veriler, çalışma yapılan merkezlerin yapısına bağlı olarak değişmekle birlikte, bizim çalışmamızda literatürle benzer sonuçlar elde edilmiştir. Dizimizde adenomyozis %22.45, adenomyozis endometrial karsinom birlikteliği %10, adenomyozis ovaryum karsinom birlikteliği %19.23 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda histerektomi materyallerinde saptanan patolojilerinin sıklığı tablo 1'de verilmiştir.

Adenomyozisi tutan endometrial karsinomlar düşük grade'li ve iyi prognoza sahip karsinomlar olup, öncesinde karakteristik olarak eksojen östrojen alımı öyküsü bulunur (9). Çalışmamızda da izlenen 11 olgudan 9'u evre I'de idi. İzlediğimiz endometrium karsinomlarının %37'si evre I'de olup, 1/2'den az myometrial invazyon gösteriyorlardı.

Endometrioid karsinomlu hastalarda, adenomyozis odaklarında basit hiperplaziden karsinoma insitu'ya kadar giden değişiklikler bulunabilir. Adenomyozis odağında karsinoma insitu bulunuşu, prognozu kötü yönde etkilemez. Bu tür değişikliklerin prognostik önem taşıyan myometrial invazyondan ayırd edilmesi önemlidir. Bu ayırım, postmenopozal dönemde fibrozis ve atrofi nedeniyle adenomyozisin stromasının azalması nedeniyle güç olabilir. Bu durumda glandların şek-



Resim 3: Endometrioid adenokarsinomlu olguda adenomyozis odağında atipi (H-E x200).

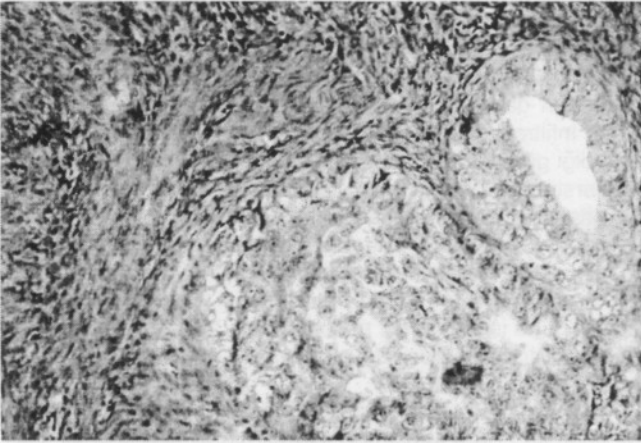
li, desmoplazi, ödem ve çevrede inflamasyon bulgularının varlığı ayırimda kriter olarak kullanılabilir (2,9). Östrojenle ilişkili (Tip I) endometrial karsinomlarda, gerçek tümör invazyonundan daha derinde yer alan adenomyozis çevresinde tümör infiltrasyonu bulunusunun, prognozu kötü yönde etkilemediği gösterilmiştir (9). Çalışmamızda izlenen endometrioid karsinomlu (Tip I) olgulardan ikisinde, yaygın adenomyozis odakları ve bu odaklardan bazılarının içersine ilerlemiş karsinom izlendi. Bir olgumuzda karsinom adenomyozis odaklarına kadar uzanmış olmasına rağmen, odaklar çevresinde adenomyozise ait stroma izlenebiliyordu (Resim 4). Bir diğer olguda ise hücresel atipi gösteren tek bir adenomyozis odağı vardı ve çevresinde adenomyozise ait stroma izleniyordu (Resim 3).

Karşılanan östrojen stimulusu yokluğunda gelişen seröz karsinomlar (Tip II kanserler) seyrek olmayarak polipler içinde gelişir. Polip içinde sınırlı, myometriumu invaze etmemiş seröz kanserlerde %59 oranında nüks gösterilmiştir (2). Sherman ve ark., endometrial poliple birlikte olan seröz karsinomların aynı patolojik evredeki seröz karsinomlara benzer yaşam süresine sahip olduklarını belirtmişlerdir (10). Adenomyozisin geliştiği tek seröz karsinomlu olgumuzda karsinom myometrial invazyon oluşturmaksızın, adenomyozis kaviteye bakın yüzündeki polipte sınırlı kalmıştı. Bu olguda adenomyozis ve karsinom alanlarında östrojenik etkiyi düşündüren lipid yüklü histiositler ile glandlarda basit hiperplazi ve fokal atipi görüldü (11).

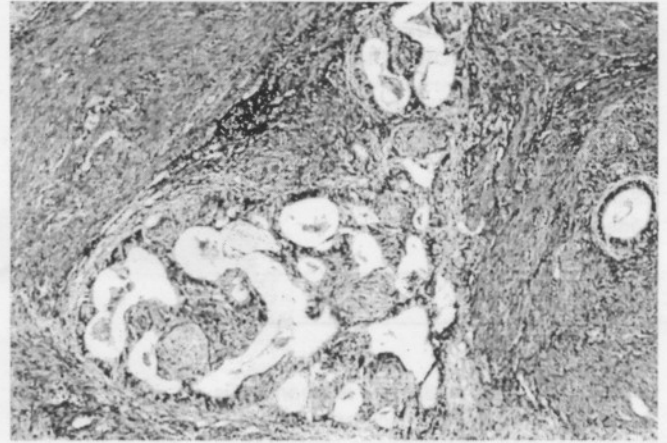
Kihana ve ark. endometrial kanserlerde PCR yöntemi ile %22 oranında p53 mutasyonu, %32 oranında bu gende heterozigosite yitimi saptamışlar ve bu bulgunun kötü prognozla ilişkisini göstermişlerdir (12). Taskın ve ark. bu adenomyozis odaklarında p53 ile yaptığı çalışma, bu odaklardaki hiperplastik ve atipik değişikliklerin direkt invazyondan ziyade karsinogenik etkiyle olduğunu düşündürmüştür (13). Bizim dizimizde adenomyozislerde atipi bulunan hasta sayısı az olduğundan, tüm olgularda p53 ile çalışma yapılmadı. p53 pozitifliği bulunan bir endometriotik ovaryum karsinomu olgumuzda tümör dışı ovaryum stromasında, granüloöz hücrelerden oluşan bir kaç topluluk gözlemlendi. 70 yaşındaki bu olguda endometriumda basit hiperplazi, bir adenomyozis odağında atipi, diğer odaklarda hiperplazi ve gland lümenlerinde kase gama vardı (Resim 5). Czernobilsky ve Merriam (14) ovaryan endometriozisli olgudan %22'sinde hafif atipi bulmuşlarmışlar.



Resim 4: Adenomyozis odaklarını da invaze etmiş endometrioid adenokarsinom olgusunda adenomyozis odaklarından birindeki hiperplastik ve metaplastik değişiklikler (H-E x80).



Resim 5: Endometrioid ovaryum karsinomu bulunan bir olguda adenomyozis odağında atipik proliferatif değişiklikler (H-E x80).



Resim 6: Endometrioid ovaryum karsinomlu bir diğer olguda ovaryumdaki endometrioizis odağında atipi (H-E x80).

bunun çevredeki akut inflamasyona bağlı reaksiyon olarak geliştiğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmalarında 4 olguda adenomatöz hiperplazi, 7 olguda da (%3,6) neoplastik potansiyel taşıdıklarını düşündükleri şiddetli epitelyal atipi izlemişlerdir (14). Ballouck ve ark. hafif atipili ve atipisi olmayan 30 endometriotik kist olgusunda DNA'nın diploid olduğunu göstermişlerdir. Şiddetli atipi bulunan 6 endometriotik kistin 3'ünde (tüm olguların %8,33'ü) DNA aneuploidisi saptamışlardır. Endometrioizis odaklarından malignite gelişimi ise %1 olguda gözlenmiştir (15). LaGrenade ve ark. 3'ü berrak hücreli karsinom, 2'si endometrioid ovaryum karsinomlu olguda, ovaryumdaki endometrioizis odaklarında atipik glandüler değişikliklerin bulunduğunu göstermişlerdir (16). Bizim çalışmamızda da ovaryumda endometriotik ovaryum karsinomu bulunan 5 olgudan birisinde endometrioizis odağında şiddetli atipi izlendi (Resim 6). Progesteronsuz östrojen replasman tedavisi uygulanan hastalarda, ovaryum dışı endometrioizis odaklarından karsinom gelişimi ve birkaç olguda da atipik kompleks hiperplazi gelişimi yayınlanmıştır. Bu olgular endometrioizis odaklarındaki malign tranformasyonun %25'ini oluşturmaktadır (17-20). Sunulan birinci olgumuzda, adenomyozis odağında izlenen fokal atipili kompleks hiperplazi ile morular metaplazi ve endometriumda tanımlanan fokal karsinom alanı içeren atipili kompleks hiperplazi eş zamanlı gelişmiş olup karsinojenik

saha etkisini düşündürmüştür (Resim 1-2). Olgumuzun yaşı adenomyozis ve kanser gelişimi açısından genç yaşta (28 yaş) olup, primer infertil ve 2 yıl önce klomifen tedavisi almış olması, patogeneizde klomifen'in rolü olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, klomifen tedavisi sonrası bildirilmiş endometrial karsinom olgusuna rastlanmamıştır. Ancak bir ya da birden fazla ajanla yapılan veya normalden uzun süreli ovulasyon indüksiyonu uygulamaları sonrası ovaryum karsinomu gelişen olgular vardır (21-22). Farelerde, klomifen verilmesi sonucunda sadece servikovajinal epitelde adenozis geliştiği bildirilmiştir (23). Bu olgu, adenomyoziste atipi gelişiminin hormonal etkiyle aktive olabileceğini düşündürdüğü çarpıcı bir örnektir. Turner sendromu nedeniyle östrojen tedavisi alan 3 olguda da, neoplastik bir gelişim olarak kabul edilen atipik polipoid adenomyom tanımlanmıştır (24). Kurman ve Norris, çevresinde desmoplastik stroma yer alan atipik hiperplazi gösteren glandların bir küçük büyütme alanının yarısından fazlasını kaplamasının, endometrial iyi diferansiye adenokarsinoma dönüşüm tanımı için kriter olarak kabul etmişlerdir (2). Seidman, 105 ovaryan endometrioizis olgusunda Kurman-Norris kriterlerini kullanarak 23 atipik kompleks hiperplazi ve 11 erken karsinom saptamıştır. Bu olgulardan 62'sini 8,7 yıl takip etmiş ve sonuçta sadece erken karsinom bulunan multifokal ovaryan endometrioizisli olgulardan 2'sinde karsinom (vajen apeksinde kötü diferansiye endometriotik karsinom ve ovaryumun düşük malign potansiyelli müllerian müsinöz tümörü), diğer bir olguda da meme karsinomu geliştiğini görmüştür. Sonuçta, kanser riski taşıyan hastaları tanımlamak için, endometrizisli hastaları Kurman ve Norris'in atipik kompleks hiperplazi ile iyi diferansiye endometrial karsinomu ayırd etmek için kullandıkları kriterler yardımıyla sınıflandırmanın, yararlı olabileceği bildirilmiştir (25).

Özetle, adenomyozis ve endometrioizislerde şiddetli atipi gelişiminde, p53 pozitifliği ve DNA da aneuploidi bulunuşu gösterilmesine rağmen, karşılanmamış östrojen stimulusunun da tümör gelişiminde tetiği çeken faktör olduğunu bizim olgularımız ve yayınlarda sunulan olgular düşündürmektedir (12,14,16-19). Adenomyozis ve endometrioizis odaklarında atipi nadir olup, çalışmamızda 78 malign ovaryum kanserinde bir olguda (%1,28) ovaryumda endometrioizis odağında atipi, 1 olguda (%1,28) adenomyozis odağında atipi izlendi. 1998 yılında tanı alan 2 olgu da katıldığında onbirine adenomyozisin eşlik ettiği 101 endometrial kanserden 5'inde adenomyozis odaklarında atipi görüldü. Bu olgulardan 2'sinde kanser adenomyozis odaklarını da infiltre etmişti.

TABLO 3. DİZİMİZDEKİ OVARYUM TÜMÖRLERİNİN HİSTOPATOLOJİK TİPLERE GÖRE DAĞILIMI

Ovaryum Tümörleri	Olgu sayısı
Malign Epitelyal tümörler:	78
Seröz karsinom	60
Müsinöz karsinom	7
Endometrioid karsinom	5
Berrak hücreli karsinom	3
Transizyonel hücreli karsinom	2
İndiferansiye karsinom	1
Germ hücreli tümörler	4
Disgerminom	2
Yolk sak tümör	2
Metastatik tümörler	10

KAYNAKLAR

1. Hendrickson MR, Kempson RL. Non-neoplastic conditions of the myometrium and uterine serosa. In: Fox H, Wells M. eds. Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology. New York: Churchill Livingstone, 1995; 511-518.
2. Kurman JR, Zaino JR, Norris HJ. Endometrial Carcinoma. Blaustein's Pathology of Female Genital Tract. New York: Springer-Verlag, 1994; 279-326.
3. Chrysostomou M, Akalestos G, Kallistros S, Papadimitriou V, Nazar S, Chronis G. Incidence of adenomyosis uteri in a Greek population. Acta Obstet Gynecol Scand 1991; 70: 441-444.
4. Hayata T, Tanaka Y, Miyakawa I. Endometrial cancer associated with adenomyosis. Int J Obstet Gynecol 1994; 44: 76-77.
5. Hayata T, Kawashima Y. Clinicopathologic study of eight cases of uterine body cancers associated with endometriosis interna. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 663-666.
6. Deligdisch L, Holinka CF. Progesterone receptors in two groups of endometrial carcinoma. Cancer 1986; 57: 1385-1388.
7. Silverberg SG, Müllen D, Faraci JA, Makowski EL, Miller A, Finch JL, Sutherland JV. Endometrial carcinoma. Cancer 1980; 45: 3018-3026.
8. Greenwood SM. The relation of adenomyosis uteri to coexistent endometrial carcinoma and endometrial hyperplasia. Obstet Gynecol 1976; 48: 68-72.
9. Mittal KR, Barwick KW. Endometrial adenocarcinoma involving adenomyosis without true myometrial invasion is characterized by frequent preceding estrogen therapy, low histologic grades and excellent prognosis. Gynecol Oncol 1993; 49: 197-201 (abstract).
10. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, Delgade G, Kurman RJ. Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. Am J Surg Pathol 1992; 16: 600-610.
11. Kabukçuoğlu S, Tel N, Işıkoş S, Dündar E. Adenomyomun endometrial yüzündeki polip içinde gelişen uterusun erken evreli seröz karsinomu. Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1997; 3: 89-92.
12. Kihana T, Hamada K, Inoue Y, Yano N, Iketani H, et al. Mutation and allelic loss of the p53 gene in endometrial carcinoma. Cancer 1995; 76: 72-78.
13. Taskin M, Lallas TA, Shevchuk M, Barber HR. P53 expression in adenomyosis in endometrial carcinoma patients. Gynecol Oncol 1996; 62: 241-246.
14. Czernobilsky B, Morris WJ. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. Obstet Gynecol 1978; 53: 318-323.
15. Ballouk F, Ross J, Wolf BC. Ovarian endometriotic cysts. An analysis of cytologic atypia and DNA ploidy patterns. Am J Clin Pathol 1994; 102: 415-419.
16. LaGrenade A, Silverberg SG. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. Hum Pathol 1988; 19: 1080-1084.
17. Hextall A, Wilcox MA, Macpherson MB, Ubhi CS, Leach IH, Anderson MC. Endometriosis and atypical complex hyperplasia associated with unopposed estrogen therapy. Br J Obstet Gynecol 1994; 101: 1091-1092.
18. Granai CO, Safaii H, Jelen I, Madoc-Jones H, Moukhtar M. Malignant transformation of vaginal endometriosis. Obstet Gynecol 1984; 64: 592-595.
19. Reimnitz C, Brand E, Nieberg RK, Hacker NF. Malignancy arising in endometriosis associated with unopposed estrogen replacement. Obstet Gynecol 1988; 71: 444-447.
20. Brooks JJ, Wheeler JE. Malignancy arising in extragonadal endometriosis. Cancer 1977; 40: 3065-3073.
21. Unkila-Kallio L, Leminen A, Tiitinen A, Lehtovirta P, Wahlstrom T, Ylikorkala O. Malignant tumors of the ovary or the breast in association with infertility a report of thirteen cases. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76: 177-181.
22. Priore G, Robischon K, Phipps WR. Risk of ovarian cancer after treatment for fertility. N Eng J Med 1995; 11: 1300-1301.
23. Gorwill RH, Steele HD. The long-term effect of clomiphene citrate on vaginal epithelial differentiation in the mouse. Reprod Toxicol 1987; 1: 263-266.
24. Clement PB, Young RH. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus associated with Turner's syndrome. Int J Gynecol Pathol 1987; 104-113.
25. Seidman JD. Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. Int J Gynecol Pathol 1996; 15: 1-9.