

Endometrial hiperplazi ve karsinomlarda histopatolojik özelliklerin gözden geçirilmesi

The assessment of histopathological features in endometrial hyperplasia and carcinoma

Sema Bircan¹, Sibel Öztürk¹, Nural Erdoğan¹, Arzu Ensari¹, İlkan Dunder², Fırat Ortaç²

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ANKARA

Endometrium karsinomu kadın genital sisteminin en yaygın görülen tümörüdür. Tanı anındaki evre tümörün yaygınlığını yansıtır. Tedavi ve prognozu belirleyen FIGO evreleme sisteminde, hastalığın doğal yayılım paternini gösteren uterin ve extrauterin histopatolojik parametreler standardize edilmiştir. Bu çalışmada 38 hiperplazi ve 32 endometrial karsinom retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Karsinom olgularının değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen sınıflama kullanılmış, olgulara cerrahi-patolojik evreleme yapılmıştır. Hiperplazi olguları Kurman ve Norris'e göre sınıflıdır. Olguların çoğunluğu (29 olgu) endometrioid tip karsinom olarak tiplendirilirken, 12'sinde hiperplazinin tümöre eşlik ettiği tesbit edilmiştir. Hiperplazi ile myometrial invazyon arasında anlamlı ters korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). İleri yaşta olan hastaların yüksek grade'li tümöre sahip olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Myometrial invazyonun menopozal durum ile korele olduğu gözlenmiştir; invazyona sahip olguların postmenopozal dönemde yoğunlaştığı bulunmuştur ($p<0.05$). Sonuç olarak, endometrial karsinomlarda myometrial invazyon derinliği, hiperplazinin bulunup bulunmaması, histolojik subtiplerin önemli faktörler olduğu, hastaların yaş ve menopozal durumunun da önemli klinik parametreler olarak kabul edilebileceği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Endometrial karsinom, histopatolojik özellikler

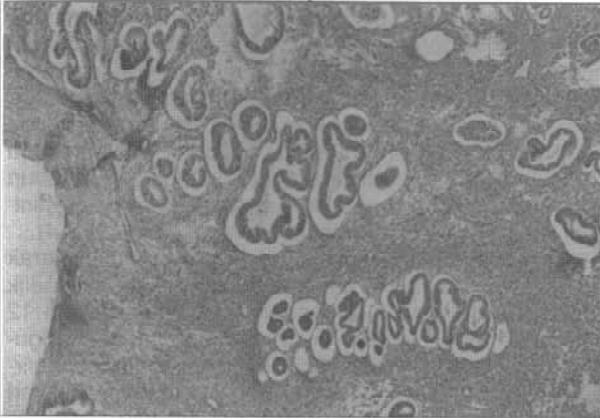
Endometrial carcinoma is the most common tumor of female genital tract. The stage at the time of diagnosis reflects extent of the tumor. In the FIGO staging system which determines the treatment and prognosis, the uterine and extrauterine histopathological parameters that show the natural spread pattern of the disease have been standardized. In this study, 38 hyperplasias and 32 endometrial carcinomas were evaluated retrospectively. In the evaluation of the carcinoma cases, the classification of World Health Organization was used, surgical-pathological staging was done. Hyperplasia cases were classified according to Kurman and Norris. Most carcinoma cases (29 cases) were endometrioid type and hyperplasia accompanied the tumors in 12 cases. A significant inverse correlation was found between the

hyperplasia and myometrial invasion ($p<0.05$). The elderly patients had high-grade tumors ($p<0.05$). It was observed that myometrial invasion was correlated with menopausal state; the patients having invasion were concentrated in the postmenopausal period ($p<0.05$). In conclusion, while the depth of invasion, with or without concomitant hyperplasia, and histopathologic subtypes were determined as important factors, the patients ages and menopausal status could also be regarded as important clinical parameters in endometrial carcinoma.

Key Words: Endometrial carcinoma, histopathologic features

Endometrium karsinomu kadın genital sisteminin sık görülen malign tümörlerinden biridir. Amerika'da tanı alan kanserler arasında 4. sıklıktadır. Etiolojisinde endometrial hiperplazi ile eksojen veya endojen kaynaklı östrojenik stimülasyon en önemli nedenlerdir⁽¹⁻⁷⁾. Endometrial hiperplazi değişik büyüklük ve görünümdeki glandların invazyon göstermeksizin nonfizyolojik proliferasyonudur, proliferatif faz bozukluğundan iyi diferansiye adenokarsinomlara benzeyen kompleks atipik hiperplaziye dek ilerleyen morfolojik anormallikleri içermektedir⁽⁸⁻⁹⁾. Tarih boyunca değişik şekillerde sınıflandırılan hiperplazilerde, günümüzde Kurman ve Norris'in^(7,10) yapısal ve sitolojik özelliklere dayanan sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Jinekopatologlar Birliği (ISGYP)'nce kabul görmüş ve atipik hiperplazi tiplerinin (basit, kompleks) genel olarak atipik hiperplazi adı altında birleştirilmesi uygun bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Tedavi edilmeyen hastaların bir kısmında karsinom gelişmesi veya endometrial adenokarsinomlu histerektomi materyallerinde birçok alanda hiperplazinin saptanması hiperplazi-karsinom ilişkisi açısından konunun önemini artırmaktadır.

Endometrial karsinomlarda günümüzde WHO ve ISGYP'in kabul ettiği histolojik sınıflama kullanılırken⁽¹¹⁾, diferansiyasyonu belirlemede FIGO'nun yapısal ve sitolojik özelliklere dayanan gradeleme sistemi kullanılmaktadır⁽¹²⁾. Endometrial karsinomlarda hastalığın seyrini belirleyen prognostik faktörler uterin, ekstrauterin ve klinik faktörler olarak ayrılabilir. Uterin ve ekstrauterin faktörlerin tamamı 1993 modifiye FIGO evreleme sisteminde yer almakta, bu parametreler cer-



Resim 1: Kompleks atipisiz endometrial hiperplazi. Sayıca artmış, sırt sırta vermiş, tomurcuklanma ve dallanma gösteren endometrial glandlar (HE; x100)

rahi-patolojik evrelemede kullanılmaktadır ⁽¹²⁾. Hastalığın doğal yayılım paternini yansıtan bu parametreler patoloji raporlarında açık ve net olarak belirtilmelidir.

Bu çalışmada retrospektif olarak endometrial hiperplazi ve karsinom olguları tekrar gözden geçirilmiş, yeniden histolojik sınıflama, cerrahi-patolojik evreleme yapılarak, klinik ve patolojik parametrelerin birbirleriyle olan ilişkileri değerlendirilmiştir.

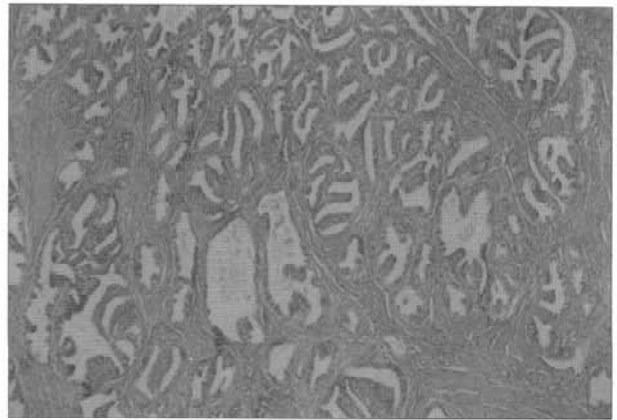
GEREÇ VE VÖNTEM

Olgular: Çalışmaya Temmuz 1997 ile Mayıs 1999 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan 32 endometrium karsinomu ile 38 hiperplazi olgusuna ait küretaj ve histerektomi materyalleri dahil edilmiştir. Tüm olgulara ait Hematoksilin-Eosin (H&E) kesitler yeniden ışık mikroskopik olarak değerlendirilmiş, klinik bilgiler hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Histopatolojik Değerlendirme: Çalışmada toplam 70 olgunun Patoloji Anabilim Dalı arşivinde mevcut olan %10'luk formalin fiksasyonu ve rutin doku takibiyle elde edilen 4-6 µm'lik H&E boyalı kesitleri tekrar değerlendirilmiştir. Endometrial hiperplazi grubunu oluşturan 38 olgu, Kurman ve Norris'in ^(7,10) oluşturduğu, WHO ve ISGYP ⁽¹⁰⁾ tarafınca kabul edilen sınıflamaya göre klasifiye edilmiştir. Buna göre hiperplazi olguları basit atipisiz, kompleks atipisiz hiperplazi ve atipili hiperplazi olarak sınıflandırılmıştır.

Endometrial karsinom grubunu oluşturan 32 olguya ait tüm kesitler ışık mikroskopik olarak incelenerek, WHO ve ISGYP'in ⁽¹¹⁾ kabul ettiği histolojik sınıflamaya göre tiplendirme yapılmış, modifiye FIGO ⁽¹²⁾ evreleme sisteminde yer alan kriterlere göre yeniden değerlendirilmiştir. Buna göre tümörün histolojik tipi ve grade'i, myometrial invazyon derinliği, patolojik evresi, zemindeki hiperplazi durumu kaydedilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme: Çalışmada endometrial karsinom olgularında tümörün tipi, histolojik grade'i, patolojik evresi, myometrial invazyon derinliği, hiperplazi ile birlikteliği, lenf ganglionu metastazı, hastaların klinik bilgilerine (yaş, menapozal durum) ait tüm parametreler



Resim 2: Myometrial invazyon gösteren irregüler glandların oluşturduğu grade II endometriod karsinom olgusu (HE;x40).

istatistiksel incelemede değişkenler olarak kabul edilip, birbirleri ile olan ilişkileri Spearman korelasyon katsayısı, ki-kare ve Fisher exact ki-kare testleri ile incelenmiştir. Gruplar arasındaki yaşa ait değerlendirmeler t-test ve ANOVA testi ile yapılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

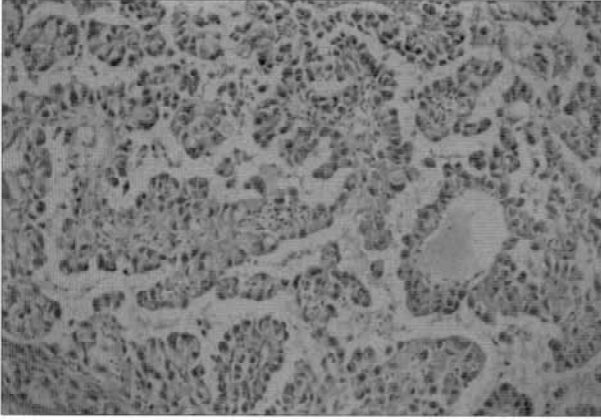
İstatistiksel analize olanak verebilmek amacıyla grade, patolojik evre ve myometrial invazyon verilerinde subgruplandırma yapılarak, düşük (grade I) yüksek grade (grade II-III), düşük (evre I-II) - yüksek evre (evre III-IV) olarak, myometrial invazyon ise invazyon gösteren ve göstermeyenler şeklinde gruplandırılmıştır.

BULGULAR

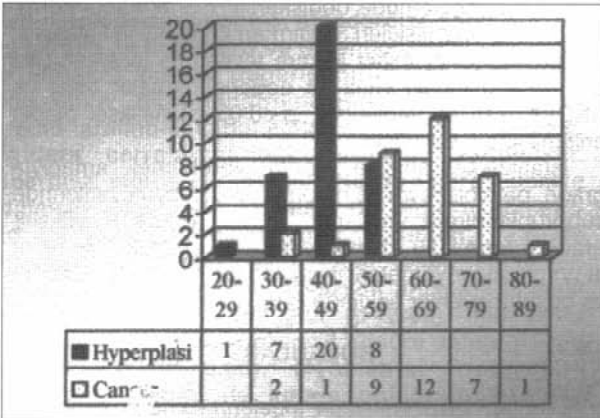
Olgular: H&E kesitlerin incelenmesinden sonra 38 hiperplazi olgusundan 13'ü basit atipisiz, 13'ü kompleks atipisiz ve 12'si atipili hiperplazi şeklinde dağılım göstermiştir. Tüm hiperplazi olguları 23-58 yaşlar (ortalama 44.2 ± 7.4) arasında dağılım göstermiştir. Genel olarak atipisiz hiperplaziler 23-52 yaşlar arasında dağılırken (ortalama 42.5 ± 7.2), atipili hiperplazi olguları 33-58 yaşlar (ortalama 47.5 ± 6.8) arasında dağılım göstermiştir. Hiperplazi gruplarında gerek üç hiperplazi grubu arasında, gerekse atipili ve atipisiz şeklinde gruplama yapıldığında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Endometrial karsinom olgularında ortalama yaş 62.2 ± 10.7 bulunmuş, olgular 36-80 yaşlar arasında dağılım göstermiştir. Tümörün histolojik tipine göre yaş dağılımları Tablo 1'de sunulmuştur. Hiperplazinin eşlik ettiği endometrial karsinom olgularında ortalama yaş 58.2 ± 3.5 bulunurken, hiperplazinin bulunmadığı karsinomlarda ortalama yaş 63.3 ± 7.9 saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Hiperplazi olgularında saptanan ortalama yaş ile karsinom olgularında saptanan ortalama yaş arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.0001$) (Şekil 1). Toplam 32 karsinom olgusundan 23'üne ait dosya bilgileri elde edilmiştir.

Bunlardan 2'sinin çalışma süresi içerisinde ex olduğu saptanmıştır. Dosyalardan peritoneal sitoloji bilgileri



Resim 3: Belirgin nükleer atipi ve pleomorfizm gösteren atipik hücreler örtülü papiller yapıların oluşturduğu grade III seröz papiller karsinom (HE; x200).



Şekil 1 : Hiperplazi ve karsinom olgularının yaşa göre dağılımı

kaydedilmiş, menopozal durum belirlenmiştir. Buna göre 23 olgunun 6'sının (% 26.1) premenapozal dönemde, 17'sinin ise (% 73.9) postmenapozal dönemde olduğu anlaşılmıştır. Endometrial karsinom olgularına ait klinik ve patolojik özellikler Tablo 2'de sunulmuştur.

Histopatolojik Bulgular: Çalışma materyalini oluşturan 38 hiperplazi olgusu Kurman ve Norris'in yapısal ve sitolojik atipi özelliklerine dayanan sınıflamaya göre 13 basit atipisiz, 13 kompleks atipisiz (şekil 2) ve 12 atipili

hiperplazi olarak gruplanırken, 32 endometrial karsinom sıklık sırasına göre 24 (% 75) klasik endometrioid karsinoma, 5 (% 15.6) skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinoma, 2 (% 6.3) seröz papiller karsinoma ve 1 (% 3.1) berrak hücreli karsinoma şeklinde dağılım göstermiştir (Tablo 1). Toplam 32 karsinom olgusunda 29'unun endometrioid tip, sadece 3 olgunun non-endometrioid olması iki grup arasında karşılaştırılmalı istatistiksel analize olanak vermemiştir (şekil 3-4).

Endometrioid karsinomlarda mikroskopik olarak hiperplazinin tümöre eşlik edip etmediğine yönelik incelemelerde toplam 29 endometrioid karsinomda 12 olguda (% 41.4) hiperplazinin bulunduğu, diğer 17 olguda (% 58.6) eşlik etmediği görülmüştür. Tablo 3'te belirtildiği gibi diğer parametrelerle olan ilişkisi ki-kare testleri ve Spearman korelasyon katsayısı ile incelendiğinde myometrial invazyon ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$) ($p = 0.011$, $r = 0.4710$). Buna göre hiperplazinin mevcut olmadığı 17 tümörün 16'sında (%94.1) myometrial invazyon bulunurken, buna karşın hiperplazinin var olduğu 11 olgunun 5'inde (%45.5) invazyonun bulunmadığı tesbit edilmiştir. Grade, evre, menopozal durum, yaş ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tüm karsinom olgularına FIGO grade'leme yöntemi uygulandığında 14 olgu (% 43.8) grade 1, 18 olgu (% 56.3) grade II-III'te dağılım göstermiştir. Histolojik tümör tiplerine göre grade dağılımlarına bakıldığında, endometrioid tümörlerin % 48.3'ü grade 1 (14 olgu), % 51.7 grade II-III'te (15 olgu) iken, 3 non-endometrioid olgu yüksek grade'li grupta yer almıştır. Grade'in diğer tümör parametreleri ile ilişkisi incelendiğinde gerek spearman korelasyon katsayısı, gerekse ki-kare testlerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken (Tablo 4), grade ve yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p = 0.029$, $r = 0.3857$).

Endometrial karsinomlarda iki küretaj materyali dışındaki tüm olgular (30 olgu) histerektomi materyalinden oluşmaktaydı. Bu 30 karsinomda myometrial invazyon değerlendirildiğinde 7 olgunun (% 23.3) invazyon göstermediği, invazyon gösteren 23 olguda (% 76.7) 10 karsinomun myometriumun 1/2'sinden azını, 13 tümörün ise 1/2'sinden fazlasını invazyone ettiği tesbit edilmiştir. Tümörlerin histolojik tiplerine göre invazyon durumu incelendiğinde 28 endometrioid tümörün 6'sı (% 21.4) ve berrak hücreli tipte invazyonun bulunmadığı, diğer 22 endometrioid (% 78.6) ve 1 seröz karsinomda invazyonun varlığı tesbit edilmiştir. İnvazyonun diğer parametrelerle olan ilişkisi incelendiğinde (daha önce belirtilen

Histolojik tip	n=32	%	Ortalama±SD	(min-max)
Endometrioid karsinom	24	75	61.96±10.2	(36-78)
Endometrioid ve skua diff.*	5	15.6	57.80±13.3	(38-72)
Seröz papiller karsinoma	2	6.3	72.50±10.6	(65-80)
"Clear cell" karsinoma	1	3.1	69	

*: Skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom

Tablo 1 : Endometrial karsinom olgularının dağılımı

Hasta	Yaş	Menapoz Durumu	Histolojik Tümör Tipi	Grade	Myometrial invazyon	Lenf nodu metastazı	Evre
1	80		Serous papillary	III			
2	54	PreM	Endometrioid	III	>1/2		IVB
3	59	PostM	Endometrioid*	I	<1/2		IB
4	60	PostM	Endometrioid	I	>1/2		IIIA
5	64		Endometrioid	III	>1/2	-	IC
6	69		Clear cell	III	No	-	IA
7	67	PostM, Ex	Endometrioid	I	<1/2	+	IIIC
8	57	PostM	Endometrioid	I	<1/2	-	IB
9	72	PostM	Endometrioid*	I	>1/2	-	IIA
10	54	PreM	Endometrioid	I	No		IA
11	36		Endometrioid	I			
12	61	PostM	Endometrioid	III	>1/2	+	IVB
13	76	PostM	Endometrioid	II	>1/2		IC
14	38	PreM	End with squ.dif*†	I	No		IA
15	62	PostM	Endometrioid	I	<1/2	-	IB
16	72	PostM	End with squ.dif*†	II	No		IA
17	50	PreM	Endometrioid*	II	<1/2	+	IIIC
18	52	PreM	Endometrioid*	I	No		IA
19	55	PreM, Ex	Endometrioid	III	>1/2	-	IVB
20	65	PostM	Endometrioid	II	<1/2	-	IIA
21	74	PostM	Endometrioid	II	<1/2		IIB
22	78	PostM	Endometrioid	II	>1/2	-	IIB
23	65	PostM	Serous papillary	III	<1/2		IB
24	56		End with squ.dif	I	<1/2		IB
25	67		Endometrioid*	I	>1/2		IC
26	66	PostM	Endometrioid*	II	<1/2		IB
27	68	PostM	End with squ.dif	II	<1/2		IB
28	55	PostM	End with squ.dif	III	>1/2	-	IIIA
29	60		Endometrioid*	II	No	-	IA
30	49		Endometrioid*	I	No		IA
31	71	PostM	Endometrioid	I	<1/2	-	IB
32	78		Endometrioid*	II	<1/2		IB

* Hiperplazinin eşlik ettiği endometrioid kasinomlar.

† : Skuamoz diferansiyasyon gösteren endometrioid kasinomlar

PreM/PostM: Premenapozal / Postmenapozal

+/-: var / yok

Tablo 2 : Endometrial kasinom olgularının klinik ve patolojik özellikleri

	Hiperplazi	
	Var n(%)	Yok n(%)
Myo.invazyon*		
Var	6 (54.5)	16 (94.1) p<0.05
Yok	5 (45.5)	1 (5.9)
Grade		
I	7 (58.3)	7 (41.2)
II-III	5 (41.7)	10 (58.8)
Evre		
I-II	10 (90.9)	11 (64.7)
III-IV	1 (9.1)	6 (35.3)
Men.Durum †		
PreM	3 (42.9)	3 (20.0)
PostM	4 (57.1)	12 (80.0)

*: Myometrial invazyon, †: Menapozal durum: Premenapozal/Postmenapozal

Tablo 3 : Hiperplazinin diğer parametrelerle ilişkisi

	Grade	
	I n(%)	II-III n(%)
Myo.invazyon*		
Var	9 (69.2)	14 (82.4)
Yok	4 (30.8)	3 (17.6)
L.Gang.Met. ‡		
Var	1 (20.0)	2 (22.2)
Yok	4 (80.0)	7 (77.8)
Evre		
I-II	11 (84.6)	12 (70.6)
III-IV	2 (15.4)	5 (29.4)
Men. Durum		
PreM	3 (30.0)	3 (70.6)
PostM	7 (70.0)	10 (76.9)
Myometrial invazyon		
	Var n(%)	Yok n(%)
L. Gang. Met.		
Var	3 (25.0)	
Yok	9 (75.0)	2 (100.0)
Evre		
I-II	16 (69.6)	7 (100.0)
III-IV	7 (30.4)	
Men.Durum †		
PreM	3 (15.8)	3 (75.0) p<0.05
PostM	16 (84.2)	1 (25.0)

*: Myometrial invazyon, †: Menapozal durum: Premenapozal/Postmenapozal

‡: Lenf ganglionu metastazi

Tablo 4 : Grade ve Myometrial invazyonun diğer parametrelerle ilişkisi

hiperplaziyle olan anlamlı ilişkisi dışında) menopozal durum ve invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 4). Buna göre invazyonu olan 19 hastanın 16'sı (% 84.2) postmenapozal dönemde iken, invazyonu bulunmayan 4 hastanın 3'ü

(%75) premenapozal dönemdedir (p=0.013, r=0.5111).

Myometrial invazyon değerlendirilmesi yapılabilen 30 olguda peritoneal sitoloji bulguları eklenerek modifiye FIGO patolojik evrelemesi yapılmış, buna göre 23 olgu (% 76.7) evre I-II'de, 7 olgu (% 23.3) evre III-IV'de dağılım göstermiştir. Tümör subtipine göre patolojik evreleme yapıldığında 21 endometriod tümörün (% 75) evre I-II'de, 7'sinin (% 25) evre III-N'te yer aldığı, 2 adet seröz ve berrak hücreli karsinomların ise evre I-II'de bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca lenf ganglionu diseksiyonu bulunan 14 histerektomi materyalinde 3 olguda (% 21.4) endometriod karsinom metastazı bulunurken, 10 endometriod ve bir berrak hücreli karsinomdan oluşan toplam 11 olguda (% 78.6) metastaz bulunmadığı görülmüştür. Fisher'in kesin ki-kare ve Spearman korelasyon katsayısı analizlerinde evre ve lenf ganglionu metastazı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0.05). İleri evrede olan (evre III-IV) toplam 3 hastanın tamamında (% 100) lenf ganglionu metastazı mevcutken, metastaz bulunmayan 11 olgunun 9'u (% 81.8) düşük evreli grupta yer almıştır (evre I-II) (p=0.05, r= -0.7006).

TARTIŞMA

Endometrium karsinomu dünyanın birçok yerinde kadın genital sistemin sık görülen malign bir tümörüdür. Etiolojisinde endometrial hiperplazi ile eksojen veya endojen artmış östrojenik stimülasyon en önemli nedenler arasındadır (1-7). Hormon replasman tedavisinde kombine östrojen-progesteron kombinasyonlarının kullanımı girmesiyle endometrial karsinom riski relatif olarak azalmıştır (13,14). Normal endometriumun yükselmiş östrojenik stimülasyona cevabı oldukça değişken olup, hiperplazilerin birçoğu, endojen veya eksojen kaynaklı östrojenik stimülasyona verilen proliferatif bir cevap olarak ortaya çıkmaktadır (15,16). Ancak eksojen östrojen alan kadınların sadece az bir kısmında gerçekten atipik hiperplazi gelişmektedir (16). Bazı atipik hiperplazilerin östrojenle başlatılmasından çok otonom neoplastik gelişimler oldukları düşünülmektedir (17).

Hiperplazilerin hafif formları nisbeten gençlerde görülür ve büyük çoğunluğu tedaviyle veya kendiliğinden regrese olabilirken, şiddetli formları peri veya postmenapozal dönemdedir, anlamlı malign potansiyele sahiptir (8). Çalışmamızda hiperplazi serimize ait olgular reproduktif/perimenapozal dönemde yoğunlaşmıştır. Üç hiperplazi grubu olarak ayrıldığında gruplar arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark bulunamamasına rağmen, atipili ve atipisiz olarak ikiye ayrıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da atipili hiperplazili olguların nispeten ileri yaşta olma eğilimleri dikkati çekmiştir.

Endometrial karsinomlar ise hiperplaziden farklı olarak daha ileri yaşta, çalışmamızda da istatistiksel olarak doğrulandığı gibi, genellikle 55-66 (ortalama 61.1) yaşlarındaki kadınlarda görülmektedir. Literatürde % 75-80'i postmenapozal dönemden sadece %5 kadar olgunun 40 yaşından genç olduğu bildirilmiştir (10,15,18,19). Çalışmamızda hastaların % 73.9'u postmenapozal dönemde olup, 40 yaş altında sadece iki karsinom olgusu bulunmaktadır ve bunlar literatürde belirtilen olgulara benzer şekilde düşük grade'li özellikte ve biri endometriumda sınırlıdır (diğer olgu küretaj materyalidir). Endometrium karsinomlarının % 75-90 kadarını

endometrioid tip karsinomlar oluştururken, seröz papiller tip % 5-10 civarındadır ^(10,20). Seröz tip diğerine göre relatif olarak yaşlı hastalarda görülürken, etiolojisi östrojen replasman öyküsü bulunmadığı gibi hemen hemen tüm vakalarda neoplazi dışındaki endometriyum atrofiktir ⁽²⁰⁻²³⁾. Çalışmamızda bulunan tek berrak hücreli karsinom ise polip zemininde gelişmiş bir karsinomdur ve myometrial invazyon görülmemiştir.

Serimizde dikkati çeken diğer bir unsur, anlamlı olmasa da skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid tip karsinomların klasik tipe göre daha düşük yaşta olma eğilimleridir. Endometrial karsinomlarda hastalığın seyrini belirleyen prognostik faktörler uterin ve extra uterin, klinik faktörler olmak üzere ayrılabilir. Klinik faktörler (yaş gibi) dışındaki tüm parametreler ele alındığında hastalarda cerrahi-patolojik evreleme yapılmasının prognostik açıdan ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır ^(10,20). Bunun için geliştirilmiş FIGO evreleme sisteminde ⁽¹²⁾ yer alan ve hastalığın doğal yayılım paternini yansıtan tüm kriterlerin patolojik olarak açık ve net olarak bildirilmesi gerekir. Özellikle ekstrauterin tümörün varlığı, servikal tutulum ve vasküler invazyon parametrelerinin önemi, bunların pozitif bulunmadığı durumlarda (uterin korpusta sınırlı) rekürrens riskinin belirgin düştüğü belirtilmiştir. Uterin korpusta sınırlı bu tümörler evre I ve gizli evre II olup, en önemli prognostik parametreler histolojik tümör tipi ve grade'i, tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonu ile myometrial invazyon derinliğidir ^(10,24-26).

Endometrial karsinomların histolojik subtiplerinde epidemiyolojik, prezantasyon ve davranış bakımından farklar olduğu bilinmektedir. Östrojen stimülasyonu hikayesi bulunan Tip I olgulara sıklıkla endometrial hiperplazi eşlik etmekte, atrofik zeminin bulunduğu Tip II grubuna göre daha iyi seyretmektedirler ^(25,27). Ayrıca tümörün histolojik subtipleri doğrudan tümör grade'i ile bağlantılı olup, musinöz, sekretuar, villoglandüler, silyalı karsinomlar genellikle düşük grade'li, seröz ve berrak hücreli tipler yüksek grade'li özel varyantlardır ^(10,22-24,28). Çalışmamızda non-endometrioid tümörlerin tamamı yüksek grade'li, endometrioid tümörlerin ise % 51.7'si grade II-III grubunda yer almıştır. Uterusta sınırlı tümörlerde önemli prognostik parametrelerden diğeri histolojik diferansiyasyondur ⁽²⁴⁾. Grade yükseldikçe 5 ve 10 yıllık yaşam sürelerinde azalma bildirilmiştir ⁽²⁰⁾.

Yapılan pilot çalışmalarda azalan histolojik diferansiyasyon ile myometrial invazyon derinliğinin arttığı bildirilirken, bir çalışmada % 24 oranda diğer bir çalışmada ise % 63 oranda grade I tümörlerde myometrial invazyon bulunmadığı saptanmıştır ^(29,30). Serimizde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yukarıdaki bulgulara benzer şekilde grade arttıkça invaziv olma olasılığının arttığı bulunmuştur. Ayrıca grade ile anlamlı ilişkisi saptanan "yaş" parametresine göre ileri yaşta olan hastaların yüksek grade'e sahip oldukları saptanırken, buna benzer ilişki menapozal durumla ilgili olarak saptanamamıştır. Bu sonuç yaş ile menapozal durumun aynı şeyleri göstermeyebileceği, birbirleriyle lineer olarak bağlanmadıklarını gösterebilir. Bu durumun irdelenmesi için, farklı yaş ve menapozal durumlarda daha büyük serilerde çalışmalar gerekmektedir.

Myometrial invazyon, tümör grade'inden bağımsız, önemli bir prognostik parametredir ⁽²⁶⁾. FIGO'ya göre

<1/2 ve > 1/2 şeklinde değerlendirilmektedir ⁽¹²⁾. İnvazyon derinliği arttıkça rekürrens ve ölüm oranı artmaktadır ⁽²⁴⁾. Direkt olarak evreyi değiştiren bir parametredir ve evre I-II hastalarda klinik davranışın muhtemel en önemli belirleyicisidir. Endometriumda sınırlı tümörlerde 5 yıllık yaşam % 94 iken tüm duvarın invaze olduğu durumlarda % 59'a kadar düşebilmektedir ^(10,20). Çalışmamızda myometrial invazyon ve menapozal durum arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Buna göre invazyon gösteren hastalarının büyük bir kısmı (% 84.2) postmenapozal dönemde yer alırken, invazyon bulunmayan hastalarının % 75'i premenapozal dönemdedir. Bu da bize postmenapozal dönemde uterus duvarında bilinmeyen başka faktörlerin etkili olabileceğini veya invazyonu kolaylaştırabileceğini düşündürülmüştür.

Endometrial karsinomlarda prognostik faktörleri belirlemek için yapılan çalışmalarda tümör dışındaki endometriumda hiperplazinin eşlik etmesinin iyi bir prognostik faktör olduğu belirtilmektedir ^(16,31,32). Çalışmalarda atipik hiperplazinin sadece Tip I karsinomlarla birlikte olduğu ve endometrioid karsinomların % 40'na eşlik ettiği bildirilmiştir. Hiperplazinin tümöre eşlik etmesi düşük grade ve düşük myometrial invazyon potansiyelini işaret ederken atrofik endometriumun varlığı yüksek grade'li tümörü ve kötü prognozu göstermektedir ^(10,20). Bizim serimizde ise 29 endometrial karsinomun 12'sinde (% 41.4) zeminde hiperplazi bulunmuştur. Hiperplazinin diğer parametrelerle ilişkisini incelediğimizde myometrial invazyon ile ters korelasyon saptadık. Buna göre hiperplazinin bulunmadığı tümörlerin büyük bir kısmı (% 94.1) invazyon gösterirken, hiperplazinin eşlik ettiği tümörlerin % 45.5'de non-invazyon durumu tesbit edildi. Gücer ve ark ⁽³³⁾'nin yaptıkları çalışmaya benzer şekilde hiperplazinin eşlik ettiği tümörlerin düşük grade'li ve evreli olma eğilimleri gözlenirken, bu sonuç istatistiksel olarak ispatlanamadı. Gücer ve ark'nın saptadıkları diğer bir özellik bu iki grubun ortalama yaş dağılımları açısından da farklı olmalarıdır. Bizim serimizde ise anlamlı olmasa da benzer şekilde hiperplazinin eşlik ettiği grupta yaş ortalamasının diğer gruba göre nisbeten düşük olma eğilimi tesbit edildi (sırasıyla 58.2, 63.3).

Endometrial karsinomların % 75-80 kadarı uterusta sınırlı, evre I veya gizli evre II tümörlerdir.

Sadece % 3'ü başlangıç tanısında klinik evre III'ken, hastaların % 4 kadar evre IV'tür. Tedavide en önemli problemlerden biri artmış rekürrens riskine sahip evre I tümörleri saptamaktır. Ekstrauterin risk faktörleri arasında pozitif aortik lenf ganglionunun varlığı prognozu belirlemede çok önemlidir ^(10,20,24). Lenf ganglionu metastazı olan hastalar FIGO evreleme sistemine göre en az evre III'te yer almaktadır ⁽¹²⁾. Çalışmamızda da anlamlı olarak saptandığı gibi lenf ganglionu metastazı direkt olarak evreyi değiştirmektedir.

Sonuç olarak endometrial karsinomlarda uterusta sınırlı düşük evreli tümöre sahip olgularda histolojik tip, grade, myometrial invazyon derinliği, hiperplazinin bulunup bulunmaması önemli histopatolojik faktörler, yaş ve menapozal durum ise önemli klinik parametreleri oluşturmaktadır. Tüm klinik ve patolojik parametrelerin açık bir şekilde belirtilmesi olgunun takibinde gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Greenwald P, Caputo TA, Wolfgang PE. Endometrial cancer after menopausal use of estrogens. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 239-243.
- Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293: 1164-1167.
- Davies JL, Rosenshein NB, Antunes CM, Stolley PD. A review of the risk factors for the endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 1981; 36: 107-116.
- Fox H. Endometrial carcinogenesis and its relation to oestrogens. *Path Res Pract* 1984; 179: 13-19.
- Gurpide E. Endometrial cancer: biochemical and clinical correlates. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 405-416.
- Fenoglio CM, Crum CP, Ferenczy A. Endometrial hyperplasia and carcinoma: are ultrastructural, biochemical and immunocytochemical studies useful in distinguishing between them? *Path Res Pract* 1982; 174: 257-284.
- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-412.
- Scully RE. Definition of precursors in gynecologic cancer. *Cancer* 1981; 48: 531-537.
- Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In: Kurman RJ (ed). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4th ed. New York, Springer-Verlag, 1994. p 411-438.
- Longacre TA, Kempson RL, Hendrickson MR. Endometrial hyperplasia, metaplasia and carcinoma. In: Fox H (ed). *Obstetrical and Gynaecological Pathology*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995. Vol. p. 421-510.
- Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. AFIP, Washington DC, 1992.
- Mikuta JJ. International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging of Endometrial Cancer 1988. *Cancer* 1993; 71: 1460-1463.
- Persky V, Davis F, Barrett R, Ruby E, Sailer C, Levy P. Recent time trends in uterine cancer. *Am J Public Health* 1990; 80: 935-939.
- Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *Br Med J* 1989; 298: 147-151.
- Chamlian DL, Taylor HB. Endometrial hyperplasia in young women. *Obstet Gynecol* 1970; 36: 659-666.
- Whitehead MI, Townsend PT, Piyse-Davies J, Ryder TA, King RJB. Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *N Engl J Med* 1981; 305: 1599-1605.
- Gerschenson LE, Fennell RH. A developmental view of endometrial hyperplasia and carcinoma based on experimental research. *Path Res Pract* 1982; 174: 285-296.
- Lee KR, Scully RE. Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescents and young women 15 to 20 years of age: a report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8: 201-213.
- Quinn MA, Kneale BJ, Fortune DW. Endometrial carcinoma in premenopausal women: a clinicopathological study. *Gynecol Oncol* 1985; 20: 298-306.
- Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial Carcinoma. In: Kurman RJ (ed). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4th ed. New York, Springer-Verlag, 1994. p 439-486.
- Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium. II. Papillary adenocarcinoma: a clinical pathological study 46 cases. *Am J Clin Pathol* 1982b; 77: 534-540.
- Abeler VM, Kjørstad KE. Serous papillary carcinoma of the endometrium: a histopathological study of 22 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 266-271.
- Rosenberg P, Risberg B, Askmal L, Simonsen E. The prognosis in early endometrial carcinoma. The importance of uterine papillary serous carcinoma (UPSC), age, FIGO grade and nuclear grade. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989a; 68: 157-163.
- Hendrickson M, Ross J, Eifel PJ, COx RS, Martinez A, Kempson R. Adenocarcinoma of the endometrium: Analysis of 256 cases with carcinoma limited to the uterine corpus: pathology review and analysis of prognostic variables. *Gynecol Oncol* 1982; 13: 373-392.
- Bokhman N. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-17.
- Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55-65.
- Smith M, Mc Cartney AJ. Occult, high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 154-161.
- Melhem MF, Tobon H. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathological review of 18 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1987; 6: 347-355.
- Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 825-832.
- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60: 2035-2041.
- Robboy SJ, Bradley R. Changing trends and prognostic features in endometrial cancer associated with exogenous estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 269-277.
- Robboy SJ, Miller AW, Kurman RJ. The pathologic features and behavior of endometrial carcinoma associated with exogenous estrogen administration. *Path Res Pract* 1982; 174: 237-256.
- Gücer F, Reich O, Tamussino K, Bader AA, Pieber D, Schöll W, et al. Concomitant endometrial hyperplasia in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 64-68.