

## Primer Odak ve Lenf Nodülü Metastazlarında Tümör Diferansiasyonunun Karşılaştırılması

Rahime KARTAL\*, Lema TAVLI\*\*, Aliye SARI\*\*\*, Mustafa Cihad AVUNDUK\*\*\*\*

- \* Uzm. Dr. Konya Doğum Evi Patoloji Laboratuvarı, KONYA.  
 \*\* Prof. Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, KONYA.  
 \*\*\* Uzm. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ISPARTA.  
 \*\*\*\* Yrd. Doç. Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, KONYA.

### ÖZET

*Primer odak ve metastatik lenf nodüllerinde tümör diferansiasyonunun farklı olabileceği çoğu patoloğun dikkatini çekmiştir, ancak bu farklılık ve sıklık ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada 90 karsinom olgusunda (30 skuamöz hücreli karsinom ve 60 adenokarsinom) primer ve metastatik tümör diferansiasyonu incelenmiştir. Bu amaçla değerlendirilen ve tümör metastazı bulunan 527 adet lenf nodülünde baskın yapı ele alındığında, primer tümöre göre 81 (%15.5)'inde metastatik lenf nodunda daha iyi, 128 (%24.5)'inde daha az ve 318 (%60)'unda aynı diferansiasyon saptanmıştır. Bu bulgular ve klinikopatolojik önemi tartışılmıştır.*

*Anahtar Kelimeler: Tümör diferansiasyonu, metastaz, lenf bezi.*

### ABSTRACT

#### THE COMPARISON OF TUMOR DIFFERENTIATION IN PRIMARY ORIGIN AND THEIR METASTATIC LYMPH NODES

*Observing varying differentiations of primary tumor and metastatic lymph nodes is a common practice of surgical pathologists. In this study 90 carcinomas (60 adenocarcinomas and 30 squamouscell carcinomas) and their metastatic lymph nodes have been evaluated in order to define the differences between the differentiation of primary and metastatic tumors Overall 318 (%60) of the metastatic tumors were similar to the primary, but 128 (%24.5) were more less than primary and 81 (%15.5) were better than the primary tumor. These findings and their clinicopathologic implication have been presented.*

*Key Words: Tumor differentiation, metastatis, lymph node.*

### GİRİŞ

Tümör metastazı, birçok yönleri henüz aydınlığa kavuşmamış, ilginç ve çok basamaklı bir gelişmedir. Metastaz mekanizması birçok çalışmalara konu olmuştur; ancak primer tümör (PT) ile lenf nodüllerindeki metastazları (LNMT) arasındaki diferansiasyon ilişkisi ortaya konulmamıştır.

Metastatik tümörün diferansiye ve dediferansiye olabileceği ya da primer tümörden farklı morfolojik görünüm kazanabileceği bilinmektedir (1,2).

Bu çalışmada Anabilim Dalı'mıza 1987-1996 yılları arasında gönderilen çeşitli organ sistemleri-

ne ait skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve adenokarsinom (AK) tanısı almış metastatik lenf nodülleri bulunan 90 adet ameliyat materyaline ait vakalarda PT ve LNMT derecelendirilmesi yapılmıştır.

Bulgular metastaz biyolojisine ışık tutabileceği gibi, PT yerleşimi bilinmeyen, klinik bulgularını LNMT ile veren tümörlerde, PT yerleşimi ve diferansiasyonu için yorum sağlayabilir.

### MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1987-1996 yılları arasında metastatik lenf nodülleri bulunan infiltr-

tif duktal karsinom tanısı almış 27 adet modifiye radikal mastektomi, adenokarsinom tanısı almış 21 adet gastrektomi (parsiyel veya total) 12 adet kolon ve rektuma ait ameliyat materyalleri ile skuamöz hücreli karsinom tanısı almış ve bölgesel ya da radikal lenf nodu diseksiyonlarıyla birlikte gönderilmiş 13 adet larinks, 11 adet akciğer ve 6 adet uterin serviks materyallerinde toplam 90 adet tümör olgusu incelenmiştir (Tablo 1). Bu tümörlerden en az 6, en fazla 20 bloktan hazırlanmış hematoxilen-eozin (H.E) ile boyalı 5 Mc (micron) kalınlığındaki kesitler incelenerek tüm sahalarda diferansiyasyon değerlendirilmiş ve izlenebilen tüm farklı sahalara yanısıra baskın özellik kaydedilmiştir.

Aynı olguların bölgesel ya da radikal diseksiyon materyallerinde saptanan memeye ait 213, mideye ait 162, kolorektuma ait 57, larinkse ait 48, akciğere ait 29, uterin servikse ait 17 adet, toplam 527 metastatik lenf nodları da incelenmiş ve PT ile aynı şekilde değerlendirilmiştir.

Hem PT'ler, hem de LNMT'ler her organ için önerilen derecelendirme sistemiyle incelenmiştir. SHK'lar (3,4,5,6), gastrik ve kolorektal AK'lar (7,8,9,10) bildirilen kriterlere göre iyi, orta ve az diferansiye olarak sınıflandırılmıştır. Tümü infiltratif tipte olan meme karsinomları da Bloom-Richardson yöntemine göre değerlendirilmiştir (11,12).

PT ve LNMT diferansiyasyonunun karşılaştırılması sonucuna göre lenf nodülleri aşağıdaki 5 gruba ayrılmıştır.

**GRUP A:** PT'deki baskın diferansiyasyon LNMT'de de baskındır.

**GRUP B1:** PT'deki baskın olmayan diferansiyasyon LNMT'de baskındır ve PT'den daha az diferansiyedir.

**Tablo 1. 90 olgunun PT yerleşimi ve histopatolojik tanuların dağılımı.**

Organ/Histopatolojik tip	SHK	AK
Larinks	13	
Bronş	11	
Uterin serviks	6	
Meme		27
Mide		21
Kolorektum		12
Toplam	30	60

SHK: Skuamöz hücreli karsinom, AK: Adenokarsinom

**GRUP B 2:** BT'deki baskın olmayan diferansiyasyon LNMT'de baskındır ve PT'den daha iyi diferansiyedir.

**GRUP C1:** PT ve LNMT diferansiyasyon tamamen ayrı olup LNMT daha az diferansiyedir.

**GRUP C2:** PT ve LNMT diferansiyasyonu tamamen ayrı olup LNMT daha iyi diferansiyedir.

Lenf nodüllerinin bu gruplara göre dağılımı saptanmış, AK ve SHK olgularındaki sayıları çok gözlü düzenlerde ki-kare (Kolmogrov-Smirnov) testi uygulanarak karşılaştırılmıştır (37).

$\alpha$  değeri 0.05 olarak tespit edilmiş, p değerleri 0.05'ten küçük olduğunda anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamızda tamamen HE ile boyalı kesitlerde incelenen 90 PT'e ait 527 LNMT'ünün diferansiyasyon durumları saptandıktan sonra (Resim 1-6) materyal metotta tanımlanan gruplara göre elde edilen bulgular aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 4'de 527 metastatik lenf nodunun histopatolojik tip ve materyal metoda tanımlanan gruplara göre dağılımı karşılaştırmalı olarak gösterilmekte.

Tablo 5'de ise LNMT'un PT'e göre aynı, daha iyi ya da daha az diferansiye olma durumu karşılaştırmalı olarak gösterilmektedir.

Bu grupların SHK ve AK arasındaki dağılımının istatistik analizi ki-kare ile yapılmış ve aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $\chi^2=6.94$ ,  $p>0.05$ ).

Bu verilere göre toplam 90 olguya ait 527 adet LNMT'ün 318 (%60), PT ile aynı diferansiyasyonu göstermektedir (Grup A). Bu, SHK için %62, adeno Ca için %60 olarak bulunmuştur.

PT'de rastlanan ancak baskın olmayan PT'deki baskın diferansiyasyondan daha az diferansiye yapının (Grup B1) LNMT'de izlenmesi toplam 120 (%23) olguda olmak üzere SHK'da %29, adeno Ca'da %22 olarak izlenmiştir.

PT'deki rastlanan ancak baskın olmayan, PT'deki baskın diferansiyasyondan daha iyi diferansiye yapının (Grup B2) LNMT'de izlenmesi toplam 68 (%13) olguda saptanmış olup SHK'da %6, adeno Ca'da %14 olarak bulunmuştur.

**Tablo 2. AK'larda lenf nodüllerinin gruplarına göre dağılımı.**

Tanı/Grup	A	B1	B2	C1	C2	Toplam
19 Meme Ca G1	89 (%68)	41 (%31)	-	1 (%1)	-	131 (%100)
7 Meme Ca G2	36 (%46)	20 (%26)	22 (%28)	-	-	78 (%100)
1 Meme Ca G3	4 (%80)	-	1 (%20)	-	-	5 (%100)
4 Mide Ca iyi dif.	17 (%66)	7 (%28)	-	1 (%4)	-	25 (%100)
9 Mide Ca orta dif.	24 (%37.5)	14 (%22)	26 (%15)	-	-	64 (%100)
8 Mide Ca az dif.	52 (%71)	-	9 (%12)	-	12 (%11)	73 (%100)
7 Kol. Ca iyi dif.	23 (%66)	8 (%23)	-	4 (%11)	-	35 (%100)
1 Kol. Ca orta dif.	2 (%67)	-	1 (%33)	-	-	3 (%100)
4 Kol. Ca az dif.	13 (%68)	3 (%16)	3 (%16)	-	-	19 (%100)
						433

**Tablo 3. SHK'larda lenf nodüllerinin gruplarına göre dağılımı.**

Tanı/Grup	A	B1	B2	C1	C2	Toplam
5 Larinks Ca iyi dif.	11 (%61)	5 (%31)	-	2 (%11)	-	18 (%100)
5 Larinks Ca orta dif.	2 (%18)	7 (%64)	2 (%18)	-	-	11 (%100)
3 Larinks Ca az dif.	14 (%74)	-	4 (%21)	-	-	19 (%100)
6 Bronş Ca iyi dif.	12 (%10)	-	-	-	1 (%5)	12 (%100)
4 Bronş Ca orta dif.	11 (%69)	5 (%31)	-	-	-	16 (%100)
1 Bronş Ca az dif.	1 (%100)	-	-	-	-	1 (%100)
2 Cx Ca iyi dif.	1 (%14)	6 (%86)	-	-	-	7 (%100)
3 Cx Ca orta dif.	5 (%56)	4 (%44)	-	-	-	9 (%100)
1 Cx Ca az dif.	1 (%100)	-	-	-	-	1 (%100)
						94

**Tablo 4. 527 LNMT'ün histopatolojik tip ve materyal metotta tanımlanan gruplara göre dağılımı.**

Grup (lenf nodu)/ Tümör tipi	SHK	AK	Toplam
Grup A	58 (%62)	260 (%60)	318 (%60)
Grup B1	27 (929)	93 (%225)	120 (%23)
Grup B2	6 (%6)	62 (%14)	68 (%13)
Grup C1	2 (%2)	6 (%1.5)	8 (%1.5)
Grup C2	1 (%1)	12 (%3)	13 (%25)
Toplam	94 (%100)	433 (%100)	527 (%100)

**Tablo 5. 527 LNMT'ün PT'e göre diferansiasyon durumu (karşılaştırmalı olarak)**

Grup (lenf nodu)/ Tümör tipi	SHK	AK	Toplam
Grup A	58 (%62)	260 (%60)	318 (%60)
Grup B1+C1	29 (%31)	99 (%23.5)	128 (%245)
Grup B2+C2	7 (%7)	74 (%17)	81 (%15.5)
Toplam	94 (%100)	433 (%100)	527 (%100)

PT ve LNMT'nin tamamen farklı olup, tümörün lenf nodülünde PT'den daha az diferansiye olması (Grup C1) toplam 8 (%1.5) olguda izlenmiş olup SHK'larda %2 adeno Ca'larda %15 olarak bulunmuştur.

PT ve LNMT'nin tamamen farklı olup LNMT'nin daha iyi diferansiye olması (Grup C2) 13 (%2.5) olguda izlenmiş olup SHK'larda %1, adeno Ca'larda %3 olarak bulunmuştur.

**Tablo 6. PT'ün saptanabileceği grupların dağılımı.**

Grup (lenf nodu)/ Tümör tipi	SHK	AK	Toplam
Grup A	42	191	233
Grup B1	11	56	67
Grup B2	6	50	56
Grup C2	-	12	12
Toplam	59	309	368

PT ve LNMT'nün tamamen farklı olması toplam 21 (%4) olguda izlenmiş (Grup C1+C2), ve bunların 8'i (%1.5). PT'den az (Grup C1), ve 13 (%2.5) (Grup C2), PT'den iyi diferansiye bulunmuştur.

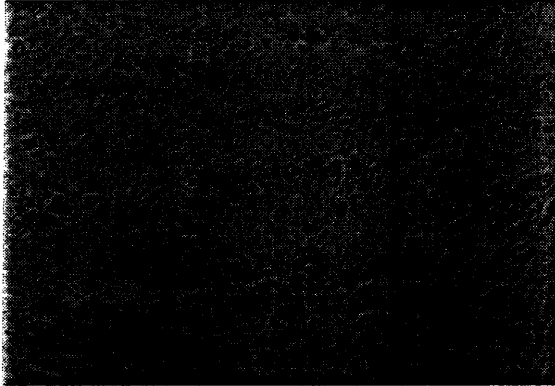
Toplam olarak değerlendirilen 527 LNMT'de 81 (%15.5) LNMT'nin PT'den daha iyi (Grup B2+C2), 128 (%24.5)'inin daha az (Grup B1+C1) ve 318 (60)'ünün aynı derecede diferansiye (Grup A) olduğu saptanmıştır.

AK ve SHK lenf nodüllerinin gruplara göre dağılımı çok gözlü düzenlemede ki-kare testi ile de-

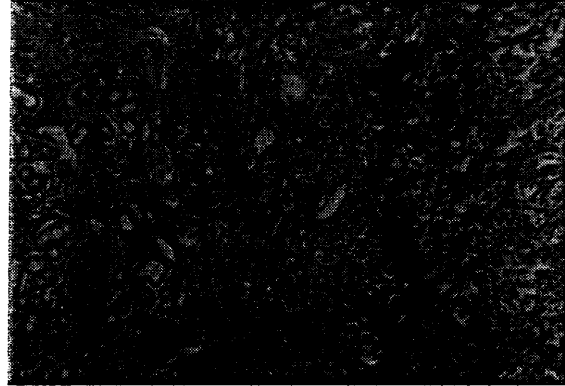
ğerlendirilmiş,  $\alpha = 0.005$  olarak kabul edildiğinde SHK ve AK arasında A, B, B2, C1, C2 gruplarında hiçbirinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Metastatik lezyonlarda histolojik tipi iyi ve orta diferansiye olan tümörleri inceleyerek PT'ü büyük ölçüde tespit etmemiz mümkün olmaktadır. Bu bulgular ışığında Grup A LNMT'lerini inceleyerek PT'ü iyi ve orta diferansiye olan, Grup B1 LNMT'lerini inceleyerek PT'ü iyi diferansiye olan, Grup B2 LNMT'lerini inceleyerek PT'ü az diferansiye ve orta diferansiye olan, Grup C2 LNMT'lerini inceleyerek PT'ü az diferansiye olan vakaları tespit etmemiz mümkündür. Bu gruplara göre dağılım Tablo 6'da gösterilmiştir.

Sonuç olarak 527 LNMT'un toplam 368 (69.8)'inde PT'ün histolojik tipini ve nereden kaynaklanmış olabileceğini tespit etme imkanı ortaya çıkmıştır. Bu oran AK'lar için 309 LNMT'de (%71.3) SHK'lar için 59 LNMT'de (%63.71) olarak bulunmuştur.



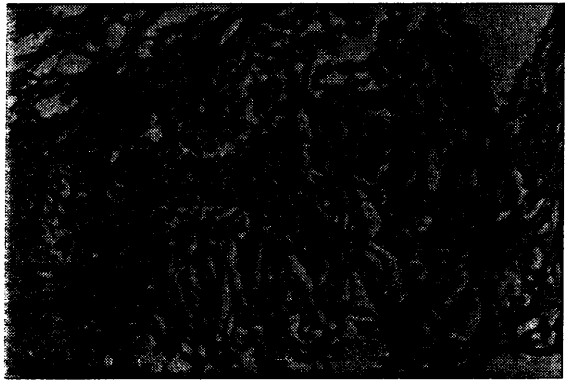
**Resim 1.** İyi diferansiye infiltratif duktal karsinom (skirö) (H.E.x40).



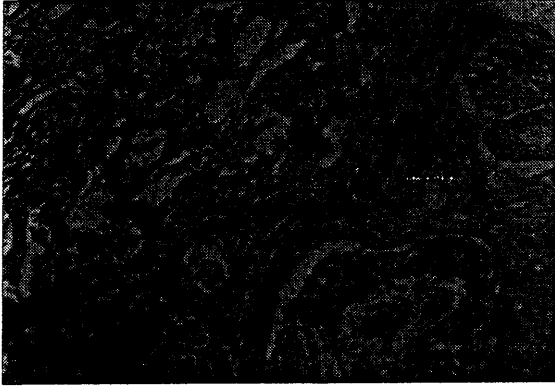
**Resim 3.** Orta diferansiye mide adenokarsinomu. (HEx40)



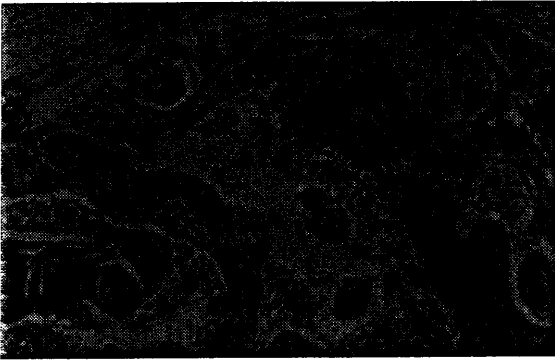
**Resim 2.** Resim 1'de görülen PT'e ait iyi diferansiye (Grup A) LNMT'ü (HEx40)



**Resim 4.** Resim 3'de görülen PT'e ait iyi diferansiye (Grup B1) LNMT'ü (HEx40)



*Resim 5. İyi diferansiye bronş skuamöz hücreli karsinom. Sağ alt köşede bronş kıvrımağı görülmektedir (HEx40)*



*Resim 6. Resim 5'de görülen PT'e ait iyi diferansiye (Grup A) LNMT'ü (HEx40).*

## TARTIŞMA

Tümörlerin lenf nodüllerine metastazı pek çok araştırmacıya çalışma konusu olmuş ve bunun prognoz ile ilişkisi incelenmeye çalışılmıştır.

PT'e ait çok çeşitli parametreler (histolojik tip tümörün boyutu, yeri, tümörün grade'i ile ilgili çeşitli histopatolojik veriler, tümöre ait etyolojik faktörler vs) ile lenf nodülü tutulum arasındaki ilişki, bunların ortalama yaşam süresi üzerindeki etkileri konusunda çok yoğun olarak araştırma yapılmasına rağmen LNMT ile PT arasındaki diferansiasyon durumu, LNMT'ünün grade'inin ve PT ile arasındaki bağlantının hastalar üzerindeki ortalama yaşam süresi açısından ya da tedavi açısından önemli olup olmadığı konusunda ve LNMT'den PT'ün orijinini bulmaya yönelik literatürde yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı.

Oysa yapılan araştırmalarda merkezlere başvuran kanserli hastaların yaklaşık %10-15'inin PT'ü bilinmeyen metastatik tümörlü hastalar olduğu bildirilmektedir (13,14,15,16).

PT'ün yerini bulmak için doğru anamnez, fizik muayene radyolojik çalışmalar, rutin kan, idrar biyokimyası, histolojik ve sitolojik değerlendirme yapmak gerekmektedir. Tüm bu çalışmaların sonucunda da PT'ün yerini bulmak her zaman mümkün olmamaktadır (14,16,17,18).

MS Didolkar ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada tüm testlerin yapılmış olmasına rağmen çoğunluğu otopside olmak üzere ancak hastaların %30'unda PT'ün yerinin bulunabildiğini söylemektedirler (18).

Le-Chevalier T ve arkadaşlarının 302 orijini bilinmeyen metastatik tümörlü hastaların otopside yaptıkları bir çalışmada hastanın PT'ünün hastanın genelde klinik verilerin düşündüğü orijine uymayan primer orijinler olduğu görülmüş olup doğru tanı için modern patolojik tanı yöntemlerine daha fazla başvurulması gerektiğini öne sürmüşlerdir (19).

Bazı araştırmacılar PT'ün patolojik klasifikasyonunun rutin hematoksilen eozin ile boyanmış kesitlerle mümkün olmadığını, immünohistokimyanın bu konuda doğru tanı koymak için daha çok yardımcı olacağını, bunun için de en çok vimentin, sitokeratin, CEA ve common leucocyte antijenin bakılması gerektiğini söylemektedirler. Ayrıca dokunun kromosomal analizinin lenfoma ve yumuşak doku sarkomlarını undiferansiye karsinomlardan ayırmadığı yardımcı olacağını, gelecek yıllarda ise spesifik DNA analizlerinin primeri bilinmeyen tümörlere moleküler düzeyde tanı konmasını sağlayabileceğini belirtmektedirler (20).

Orijini bilinmeyen kanserli hastalarda PT'ün bulabilmek için yapılan harcamaların kişilerin ortalama yaşam süresi ve sonuç için değip değmeyeceği ve klinik başarı konusunda da yapılmış literatürde pek çok çalışmaya rastladık.

Schapiro ve arkadaşına göre PT'ü bulmaktaki başarısızlığa rağmen bu iş için sonuna kadar uğraşmaktadır. Ayrıca PT'ü bulmak tedaviyi etkilememektedir (16). PT'ün tespiti, tedavi ve prognoz açısından yalnızca undiferansiye lenfoma, germ tümörler veya hormon sensitif karsinomlar için önem arz etmektedir (16,17).

Bu nedenle araştırmacılar yapılan harcama ve klinik başarının dikkatle üzerinde düşünülmesi gereken bir konu olduğunu söylemektedirler.

Rutinde kullanılan ışık mikroskopisi ve H.E ile boyalı kesitlerde her ne kadar PT'ün odağını bulmak imkansızdır (20) dense de klinisyene de kadar yardımcı olabiliriz sorusunu gündeme getirerek bu konuda çalışma yapmakta yarar olduğuna inandık ve LNMT'lerdeki histopatolojik görünümün PT'ü bulmak amacıyla tanısal olarak kullanılabilirliğini araştırdık.

LNMT'ün histopatolojik görünümünün PT'e benzediği, zaman zaman tüm patoloğların dikkatini çekmiştir. Bu benzerlik primer odağı bulmak amacıyla tanısal olarak kullanılabilir. Tüm radyodiagnostik klinik ve histopatolojik yöntemlerin PT'ün yerleşimini bulamadığı durumlarda, LNMT diferansiasyonunun PT ile ne kadar yakınlık gösterdiği sorusu akla gelmektedir.

Metastatik tümörün PT'den farklı diferansiasyon gösterebileceği bilinmekle birlikte, yeterli örnekleme yapılması durumunda PT ve LNMT'de aynı diferansiasyonu gösteren alanlar bulunabileceği kabul edilmektedir (1,9).

Yaptığımız çalışmada bazı lenf nodüllerinde PT'de hiçbir alanda saptanamayan diferansiasyon özelliklerinin baskınlığı dikkati çekmiş ve bu lenf nodülleri grup C1 ve C2 altında değerlendirilmiştir. Ancak PT'nin tüm alanlarının seri kesitlerle incelenebildiği bir çalışma yapılması halinde PT ve LNMT arasındaki diferansiasyon farklılığının daha az izlenmesi beklenebilir. Ancak baskın olarak izlenebilen yapılar rutin değerlendirme koşullarında ele alındığında bu bulgular geçerli kabul edilebilir.

Bu bulgular ışığında bizim araştırmamızın sonucuna göre primeri bilinmeyen bir LNMT izlendiğinde, baskın yapı ele alındığında %60 olasılıkla bir PT'ün LNMT ile aynı (Grup A), %24.5 olasılıkla daha iyi diferansiasyon (Grup B1+C1) olması beklenebilir. Daha az diferansiasyon olması ise sadece %15.5 olguda (Grup B2+C2) ortaya çıkacaktır. Özellikle iyi diferansiasyon LNMT olan bir SHK izlendiğinde PT'ün bundan az diferansiasyon (Grup B2) olasılığı %6, adenokarsinom için ise %14'dür.

Çalışmamızda %60 olasılıkla PT'ün LNMT ile aynı (Grup A), %24.5 oranında LNMT'ü daha iyi diferansiasyon (Grup B2+C2), %15.5 oranında da LNMT'ü PT'den daha az diferansiasyon (Grup B1+C1) olarak bulunmuştur.

Metastatik lezyonlarda histolojik tipi iyi ve orta diferansiasyon tümörleri inceleyerek, PT'ün histolojik tipini ve nereden kaynaklanmış olabileceğini büyük ölçüde tespit etmemiz mümkün olmaktadır. Bu bulgular ışığında Grup A LNMT'lerini inceleyerek PT'ü iyi ve orta diferansiasyon olan, Grup B1 LNMT'lerini inceleyerek PT'ü iyi diferansiasyon olan, Grup B2 LNMT'lerini inceleyerek PT'ü az diferansiasyon ve orta diferansiasyon olan, Grup C2 LNMT'lerini inceleyerek PT'ü az diferansiasyon olan vakaları tespit etmemiz mümkündür. Buna göre sonuç olarak 527 LNMT'ünün 368 (%69.8)'inden PT'ü tespit etme imkanı ortaya çıkmıştır. Bu oran AK'lar için 309 LNMT'de (%71.3), SHK'lar için 59 LNMT'de (%63.7) olarak bulunmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. *Tarin N. Tumor metastasis. In: Mc Gee Jo, Issacson PG, Wright NA, eds. Oxford Textbook of Pathology. New York: Oxford University Press 1992; 607-33.*
2. *Hong WK, Wittes RE, Hodju ST, Cvitkovic E, Whitmore WF., Bolbey RB. The evaluation of mature teratoma from malignant testicular tumors. Cancer 1977; 40: 2987-92.*
3. *Krichner JA, Canter D. The larynx. In Sternberg SS-ed. Diagnostic Surgical Pathology. New York: Raven Press 2 nd ed. 1994: 906.*
4. *Fraser GR, Pare PAJ, Pare PD, Fraser SR, Genereux PG. Neoplastic disease of the lungs. In: Diagnosis of Disease of the Chest. WB Saunders Co 1988; 1327-74.*
5. *Kuhn C, Askin FB. Lung, and mediastinum. In: Anderson WAD, Kissane MJ eds. Pathology. CV Mosby Co 1990; 920-1046.*
6. *Anderson CM. Premalignant and malignant disease of the cervix. In: Fox H ed. Obstetrical and Gynecological Pathology. Churchill Living stone. New York 1987; 255-301.*
7. *Ootu K, Bx Sobin LH. Histological typing of gastric and oesophageal tumors. In: International Histological Classification of Tumors. 18. Geneva World Health organization 1977.*
8. *Rottendam H, Sommers CS. Stomach. In: Blaustein ed. Biopsy Diagnosis of the Digestive Tract. New York: Rowen Press 1981; 45-164.*
9. *Thomas GDH, Dixon MF, Smeeton NC, Williams NS. Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma. J Clin Pathol 1983; 36:385-91.*
10. *Jass JR, Atkin WS, et al. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. Histopathology 1986; 10: 437-59.*
11. *Le Doussal UL, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Sypratos F, Brunet M. Prognostic value of*

- histologic grade nuclear components of Scarft Bloom-Richardson (SBR). Cancer 1989; 64: 1914-21.*
12. Theissing F, Kunze KD, Haroske G, Meyer W. *Histological grading of breast cancer. Interobserver reproducibility and prognostic significance. Path Res Pract 1990; 186: 732-36.*
  13. Nonomura A, Mizukami Y, Shimizu J, et al. *Clinicopathological study of primary malignant tumors of the lung. An analysis of 993 tumors resected at Kanazawa University Hospital between 1979-1993. Journal of Surgical Oncology 1995; 50: 5-11.*
  14. Haskell CM, Cochran AJ, Barsky SH, Steckel RJ. *Metastasis of unknown origin. Curr. Probl. Cancer 1988; 12(1): 5-58.*
  15. Nakomori S, Ota DM, Clearly KR, Shirotani K, Irumora T, MUC<sub>1</sub> mucin expression as a marker of progression and metastasis of human colorectal carcinoma. *Gastroenterology 1994; 106(2): 353-61.*
  16. Schapira DV, Jarret AR. *The need to consider survival outcome, and expense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma. Arch Intern. Med 1995; 155(19): 2050-4.*
  17. Levine MN-Drummond MF, Labelle RJ. *Cost effectiveness in the diagnosis and treatment carcinoma of unknown primary origin. Can Med Assoc J 1985; 133(10): 977-87.*
  18. Didolkar SM, Fanous N, et al. *Metastatic carcinomas from occult primary tumors. Ann Surg 1977; 186(5): 625-30.*
  19. Le Chevalier T, Cvitkovic E, et al. *Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. Arch Intern Med 1988; 148(9): 2035-9.*
  20. Bitran JD, Ultman JE. *Malignancies of undetermined primary origin. Dis Mon 1992; 38(4): 213-60.*

**Yazışma Adresi:**

Uzm. Dr. Rahime KARTAL  
Konya Doğumevi Patoloji Laboratuvarı  
KONYA