

Endometrium ve Overin Eş Zamanlı Endometrioid Tipte Adenokarsinomu / İki Olgu Sunumu:

Müberra Seğmen Yılmaz¹, Murat Hakan Karabulut¹, Gözde Kır¹, Ahmet Göçmen²,
Ayşe Nur İhvan¹, Filiz Alptekin²

¹Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği/İstanbul

²Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği/İstanbul

Yazışma Adresi : Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi -patoloji Kliniği 34760 İstanbul – Türkiye

Tel: 632 18 18-1311 **Cep:** 0 533 241 74 93 **e-mail:** muberraseg@gmail.com

ÖZET:

Giriş: Endometrium ve overlerde eş zamanlı benzer morfolojik özellikte tümör varlığında endometriümdan overe metastaz, overden endometriüme metastaz veya bağımsız iki primer tümör varlığının ayırımı yapmak oldukça zordur. Ancak bu ayırımı yapılması prognoz ve tedavileri farklı olduğu için önemlidir. Bu tümörlere sahip hastalarda klinik olarak en sık görülen semptom anormal vajinal kanamadır. Bazı olgular asemptomatik olup tesadüfen tanı alabilirler.

Olgular: Postmenapoz kanama şikayetiyle hastanemize başvuran 54 ve 48 yaşındaki olgularımıza kavum uteri küretaj uygulanmış ve materyallerin patolojik incelemesinde her iki olgu endometrioid tipte adenokarsinom tanısı almıştır. Sonrasında total abdominal histerektomi+bilateral salpingo-ooferektomi ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu uygulanmış olan olgularımızın patolojik değerlendirmelerinde 54 yaşındaki olgunun endometrium ve sol overinde 48 yaşındaki olgunun ise endometrium ve her iki overinde eş zamanlı endometrioid tipte adenokarsinom saptanmıştır.

Tartışma: Endometrium karsinomlu hastaların %8'inde eş zamanlı over tümörü izlenmektedir. Benzer morfolojik özellikteki bu tümörlerde ayırım için overdeki tümörün 5 cm'in altında olması, bilateral ovaryan tutulum, myometrial invazyon derinliği, vasküler invazyon veya tuba tutulumu gibi belli kriterler, immünohistokimya ve DNA flow sitometrik çalışmalar kullanılmakla birlikte sınırlı bir değerlendirme yapılabilmektedir. Moleküler çalışmalar bu konuda umut vaat etmektedir. Ancak halen bu tümörlerin etyopatogenezinin tartışmalı olması ve tanıda büyük zorluklar içermesi nedeniyle endometrium ve overde benzer morfolojik özellikte eş zamanlı tümör saptanan olgularımız literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Endometrium, Over, Endometrioid Adenokarsinom

SUMMARY:

Synchronous endometrioid adenocarcinoma of the ovary and endometrium / report of the two cases

Introduction: When confronting synchronous tumors of the ovaries and endometrium, it is very difficult to establish a differential diagnosis between the presence of two independent tumors and metastasis from ovary to endometrium or vice versa and yet very important because of the different prognosis and management of these two entities. The most frequent symptom of these patients is abnormal vaginal bleeding but occasionally they can be asymptomatic and occur incidentally.

Cases: Two female patient, at the ages of 54 and 48 years, accepted to our hospital with postmenopausal bleeding. Histopathologic examination of the endometrial curettings revealed endometrioid adenocarcinoma for both of our cases and total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-ooferectomy and regional lymph node dissection was performed. Subsequently, synchronous endometrioid adenocarcinomas were found at the endometrium and left ovary in the 54 years old patient and endometrium and bilateral ovaries in the 48 years old one.

Discussion: Synchronous tumor at the ovary can be seen 8 % of patients with the endometrium adenocarcinoma. Less than 5 cm diameter for ovarian tumor, bilateral ovarian invasion, depth of the myometrial invasion, vascular invasion, involvement of the tuba uterina, immunohistochemistry and DNA flow cytometry, are criteria and methods for differential diagnosis but their values are limited, although molecular studies seem promising. In this report we present two cases of synchronous endometrioid adenocarcinomas of the endometrium and ovaries due to their controversial nature and diagnostic difficulties.

Key words: Endometrium, Ovary, Endometrioid Adenocarcinomas

GİRİŞ

Jinekolojik maligniteler içinde en sık endometrium ikinci sıklıkla over karsinomları görülür. Mortalitesi over karsinomlarından daha düşük olan endometrium karsinomlarının yaklaşık % 8'inde eş zamanlı over karsinomu, over karsinomlu hastaların yaklaşık %10'nunda eş zamanlı endometrium karsinomu görülmektedir. Overde endometrioid tipte karsinoma sahip hastaların ise yaklaşık %14'üne endometrial karsinom eşlik etmektedir (1,2,3,4). Endometrium ve overin eş zamanlı tümörlerinde genellikle histolojik tip, grade benzerlik gösterir ve endometrioid tip daha baskındır. Primer over karsinomları ile kıyaslandığında hasta yaşı daha gençtir (1,4,5,6,7). Hem endometrium hem de overde eş zamanlı kansere sahip hastalar üç gruba ayrılmıştır. Birinci grupta endometrial kanserin overe metastazı, ikinci grupta over kanserinin endometriuma metastazı, üçüncü grupta ise eş zamanlı endometrium ve overin primer kanseri yer alır (1,2,6). Primer ya da metastatik ayrımı yapmaya yönelik klinikopatolojik kriterler yararlı olmasına rağmen yeterli değildir. Yapılan DNA flow sitometrik çalışmalar ve immünohistokimyasal çalışmalar özellikle östrojen, progesteron, bcl-2 gibi markerlar ayırmada faydalı bulunmuştur (1,8). Ancak başarısı sınırlıdır. Moleküler analiz özellikle B -catenin gen mutasyonları ile yapılan çalışmaların klinikopatolojik kriterler ve immünohistokimyasal çalışmaların yetmediği vakalarda önemli bir tanısal ve prognostik bilgi sağladığı ileri sürülmektedir (9). Endometrium ve overin eş zamanlı benzer morfolojideki tümörlerinde primer ya da metastatik ayrımı yapmak zorluklar içerirse de prognozları ve tedavi protokolleri farklı olduğu için önem arz etmektedir.

OLGULAR

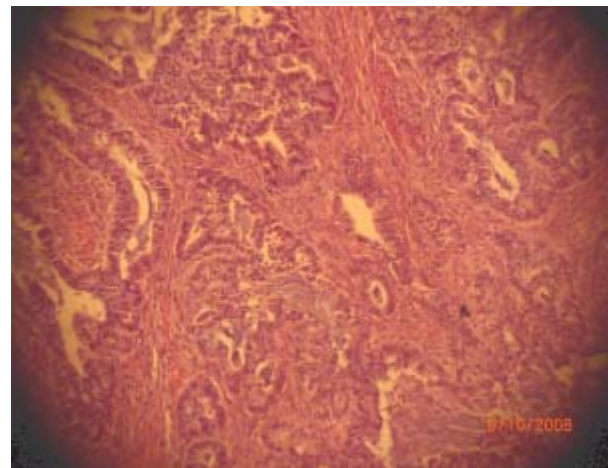
Postmenapoz kanama şikayeti ile hastanemiz kadın doğum polikliniğine başvuran 54 yaşındaki (1. Olgu) ve 48 yaşındaki (2. Olgu) olguların yapılan klinik muayene ve USG incelemelerinde endometrial kalınlaşma tesbit edilmiştir. Kavum uteri küretaj uygulanmış ve küretaj materyalleri patoloji kliniğimize gönderilmiştir. 1. Olgunun küretaj

materyali topluca 4x2x1 cm ölçülerinde, 2. olgunun küretaj materyali ise topluca 1,5x1x1 cm ölçülerinde olup yapılan histopatolojik incelemede her ikisi de endometrioid tipte adenokarsinom, 1. Olgu nükleer grade I, histolojik grade I, FIGO grade I, 2. Olgu histolojik grade I, nükleer Grade II, FIGO grade II tanısı almıştır. Sonrasında total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooferektomi ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu uygulanmış olan olgularımızın spesimenleri patoloji kliniğimize gönderilmiştir.

1. Olgunun piyesi makroskopik olarak ; 9x7x6 cm ölçülerinde her iki adneksi ve kollumuyla gönderilmiş uterus piyesi olup kavite açıldığında kaviteyi dolduran ve lümene doğru yer yer papiller uzanımlar gösteren 4 cm çapında tümöral gelişim izlendi. Tümörün myometriumu invaze ettiği en derin alanda tümör tabanının serozaya uzaklığı 1,5 cm olup komşu salim myometriumu kalınlığı 3 cm ölçüldü. Tümör endoserviksi invaze etmiş görünümde izlendi. Sağ, sol tuba ve sağ overde özellik görülmedi. Sol over 5x5x3 cm ölçülerinde kapsülü intakt olup kesitinde yer yer kanama, kistik erime alanları ve kirli beyaz renkli solid alanların izlendiği tümöral gelişme görüldü. Appendiks, omentum ve ayıklanan lenf nodlarının kesitlerinde özellik izlenmedi.

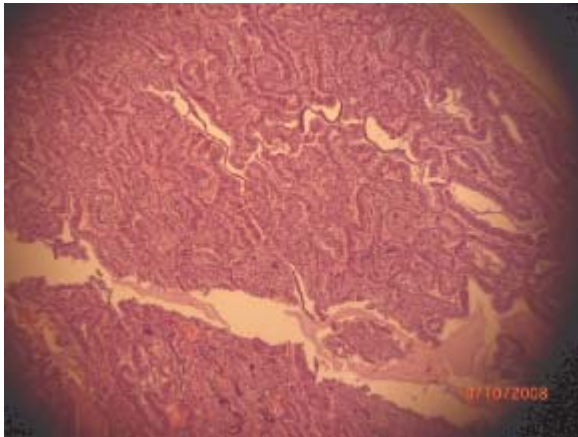
Mikroskopik değerlendirmede ; Endometriumda endometrioid tipte adenokarsinom izlendi (**Resim 1**).

Resim 1: Endometriumda endometrioid tipte adenokarsinom H&Ex100 (Olgu 1)



Histolojik grade'i I, nükleer grade'i II, FIGO grade'i II, çapı 4 cm olan tümörün mukozal ve stromal endoservikal invazyonu mevcuttu. Myometrial invazyon derinliği 1,5/3 cm olup lenfovasküler alan invazyonu görülmedi ve nonneoplastik endometriumda atipili kompleks hiperplazi izlendi. Tamamı takibe alınan sol tuba düzenli yapıda olup sol overde 5 cm çapında iyi diferansiye endometrioid tipte adenokarsinom görüldü (**Resim 2**).

Resim 2: Sol overde endometrioid tipte adenokarsinom H&Ex100 (Olgu 1)



Over kapsülü intakt olup lenfovasküler alan invazyonu ve tümöre eşlik eden endometriozis odağı izlenmedi. Sağ tuba ve sağ overde özellik izlenmedi. Sağ eksternal iliak , sol eksternal iliak, sağ obturator, sol obturator ve paraaortik lenf nodlarında reaktif hiperplazi izlendi. Appendiks ve omentumda hiperemi izlendi. Batın yıkama sıvısında atipik hücre saptanmadı. İmmünohistokimyasal incelemede; vimentin ile endometriumdaki tümör hücrelerinde pozitif boyanma, overdeki tümör hücrelerinde negatif boyanma, östrojen ile endometriumdaki tümör hücrelerinin %60'ında kuvvetli pozitif nükleer boyanma , overdeki tümör hücrelerinin %10'unda zayıf pozitif nükleer boyanma ve progesteron ile endometriumdaki tümör hücrelerinin %80'ninde kuvvetli pozitif nükleer boyanma, overdeki tümör hücrelerinin %30'unda orta kuvvette pozitif nükleer boyanma saptandı.

Olgumuzun patoloji raporuna ;

“Endometrium ve sol overde eş zamanlı benzer morfolojik özellikte tümör mevcuttur. Endometriumdaki tümöre eşlik eden yaygın kompleks hiperplazi odaklarının varlığı, derin

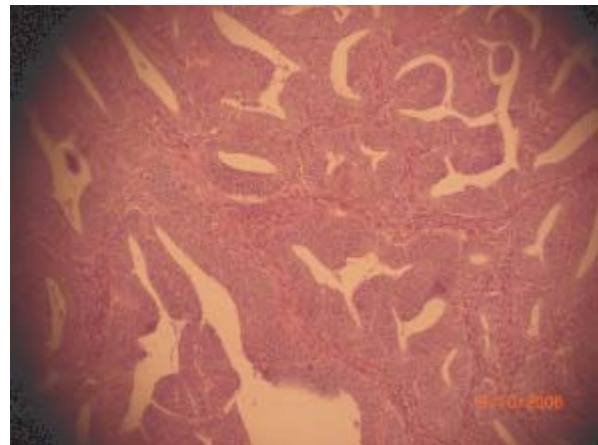
myometrial invazyon, serviks tutulumu, büyük tümör çapı endometrial tümörün primer olduğunu düşündürmektedir. Sol overdeki tümörün çapının 5 cm'yi aşmaması, eşlik eden endometriozis odaklarının görülmemesi, ipsilateral tubada tümör bulunmaması, tümörün endometriumdan metastaz olduğunu desteklemektedir. Ancak immünohistokimyasal boyanma paternlerindeki farklılık, over tümörünün unilateral olması nedeniyle endometrium ve overde eş zamanlı iki ayrı primer tümör ikinci olasılıktır” notu ilave edildi.

2. olgunun piyesi makroskopik olarak; 11x7,5x4,5 cm ölçülerinde her iki adneksi ve kollumuyla gönderilmiş uterus piyesi olup kavite açıldığında kaviteyi dolduran ve lümene doğru yer yer papiller uzanımlar gösteren 6 cm çapında tümöral gelişim izlendi. Tümörün myometriumu invaze ettiği en derin alanda tümör tabanının serozaya uzaklığı 0,6 cm olup komşu salim myometriumun kalınlığı 1,8 cm ölçüldü. Tümör endoserviksi invaze etmişti. Sağ ve sol tubada özellik izlenmedi. Sağ over 2x1,5x1,5 cm ölçülerinde olup kesitinde 0,8 cm çapında nodüler alan izlendi. Sol over 2x1,5x1,5 cm ölçülerinde olup kesitinde 0,4 cm çapında nodüler alan görüldü. Diseke edilen lenf nodlarının kesitlerinde özellik izlenmedi.

Mikroskopik değerlendirmede;

Endometriumda skuamöz diferansiasyon gösteren endometrioid tipte adenokarsinom izlendi (**Resim 3**).

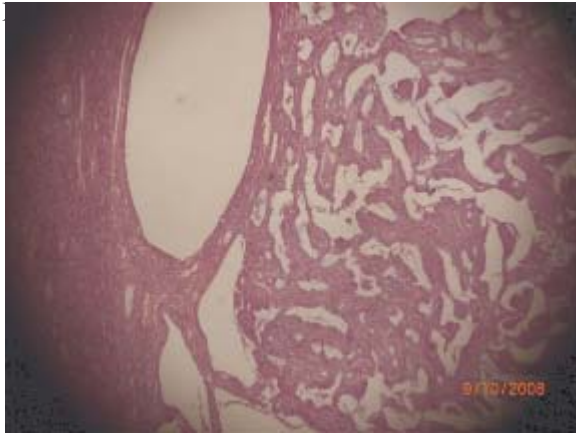
Resim 3: Endometriumda, endometrioid tipte adenokarsinom H&Ex100 (Olgu 2)



Histolojik grade'i II, nükleer grade'i II, FIGO grade'i II ve çapı 6 cm olan tümörün mukozal endoservikal invazyonu mevcuttu.

Myometrial invazyon derinliği 1,2/1,8 cm olup lenfovasküler alan invazyonu görülmedi. Nonneoplastik myometriümda adenomyozis ve nonneoplastik endometriümda atrofi izlendi. Sağ ve sol tubada hiperemi bulguları, sağ ve sol overde iyi diferansiye endometrioid tipte adenokarsinom odağı görüldü (**Resim 4**). Her iki overde de tümöre eşlik eden endometriozis odağı izlenmedi. Sağ eksternal iliak, sol eksternal ilak, sağ obturator, sol obturator lenf nodlarında reaktif hiperplazi mevcuttu. Batın yıkama sıvısında atipik hücre izlenmedi.

Resim 4: Sağ overde endometrioid tipte adenokarsinom



İmmünohistokimyasal incelemede; vimentin ile endometriümdaki tümör hücrelerinin %90'ında pozitif boyanma, overlerdeki tümör hücrelerinin %70'inde pozitif boyanma, östrojen ile endometriümdaki tümör hücrelerinin yaklaşık %20'sinde orta kuvvette pozitif nükleer boyanma, overlerdeki tümör hücrelerinin %20-30'unda orta kuvvette pozitif nükleer boyanma ve progesteron ile endometriümdaki tümör hücrelerinin %80-90'ında kuvvetli pozitif boyanma, overlerdeki tümör hücrelerinin %60-70'inde kuvvetli pozitif nükleer boyanma saptandı.

Olgumuzun patoloji raporuna ;

“Uterustaki tümörün büyük çapta ve invaziv oluşu, adenomyozis odaklarının eşlik etmesi, tümörün primer olduğunu düşündürmektedir. Bilateral küçük overlerde nodüler paternde tümör varlığı, endometriozis yokluğu ve immünohistokimyasal boyanma paterninin benzerliği ise endetrium tümörünün overlere metastazını destekler bulgulardır” notu ilave edildi.

TARTIŞMA

Farklı neoplazmların aynı kişide farklı doku ve organlarda ortaya çıkması bilinen bir durumdur. Eş zamanlı primer neoplazmlar over ve endetrium, over ve meme, meme ve serviks, over ve kolorektal alanlarda gözlemlenmiştir (6,10). Genital sistemdeki multiple eş zamanlı primer neoplazmlarda; metaplastik alanlardaki benzer hücrelerin aynı onkojenik stimülasyonla etkilenmesi veya farklı dokuların payına düşen hormonal reseptörlerin rolü ile ilgili tezler ileri sürülmüştür. Tüm genital sistem epitelinin embriyogeneziste çöломik mezotelyumdan kaynaklandığı ve bu nedenle benzer tümör subtiplerinin görülebildiği belirtilmiştir (3,10). Eş zamanlı endetrium ve over tümörleri az görülen ancak nadir de olmayan tümörlerdir. Benzer morfolojide olduklarında endetriümdan overe metastaz, overden endetriüme metastaz ya da iki ayrı primer tümör varlığının saptanması prognoz ve tedavi protokolleri farklı olduğu için önemlidir. Bu tümörler iki ayrı primer kabul edilmediği takdirde endetrium karsinomları evre III (FIGO), over karsinomları ise evre IIA (FIGO) olur (3,5,8). Bu evrelerdeki endetrium ve over karsinomlarında cerrahi tedavi sonrası kemoterapi ve/veya radyoterapi ilave edilir. Ancak iki ayrı primer evre I endetrium ve evre I over karsinomlarında adjuvan tedavi gerekmez ve prognoz metastatik endetrium veya over tümörlerine göre daha iyidir (3). Eş zamanlı benzer morfolojideki endetrium ve over tümörlerinin ayırımında çeşitli klinikopatolojik kriterler yıllardır kullanılmaktadır. Primer endetrium tümöründen overe metastazı; büyük endetriyal tümör - küçük overyan tümör, multinodüler overyan patern, over ya da overlerin 5 cm ‘in altında olması, bilateral overyan tutulum, over tümörünün hiler lokalizasyonda olması, derin myometrial invazyon ve lenfo-vasküler alan invazyonu destekler. Primer over tümöründen endetriüme metastazı ; büyük overyan tümör - küçük endetriyal tümör, overyan endetriozis varlığı, tümör lokalizasyonun over parankiminde olması, unilateral overyan tümör, tuba lümeninde tümör varlığı ve

İki bağımsız primer tümörü ise ; myometrial invazyonun olmaması veya yüzeysel invazyon, endometrial tümörde lenfo-vasküler alan invazyonu izlenmemesi, atipik endometrial hiperplazi varlığı, unilateral ovaryan tümör, ovaryan tümörün parankimal lokalizasyonda olması ve ovaryan endometriozis varlığı destekler (11). Ancak ayırımıda kullanılan bu kriterler bir çok olguda yararlı olmasına rağmen bazı olgularda yeterli değildir. Bu konuda östrojen, progesteron, bcl-2, ki-67, p 53, Her-2/neu gibi markerlarla yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda östrojen, progesteron ve bcl-2' nin ayırımıda faydalı olduğu belirtilmiştir (8).

Heterozigosite kaybı, genomik değişkenlik, PTEN mutasyonları, mikrosatellit değişkenliği gibi moleküler analizler, özellikle B-catenin gen mutasyonlarının değerlendirilmesinin klasik patolojik kriterlerin ve immünohistokimyasal çalışmaların yetmediği olgularda önemli bir tanısal ve prognostik bilgi sağladığı ileri sürülmüştür (9,12). Endometrium ve overde eş zamanlı benzer morfolojide tümöre sahip 54 yaşındaki 1. olgumuzun değerlendirilmesinde klinikopatolojik kriterler ve immünohistokimyasal çalışmalar, metastaz ve iki farklı primer ayırımıda yeterli olmamıştır. Ancak 48 yaşındaki 2. olgumuzun değerlendirilmesinde patolojik kriterler ve immünohistokimyasal inceleme sonuçları , primer endometrium tümörü ve bu tümörün bilateral over metastazı olduğunu desteklemiştir. Cerrahi sonrası her iki olguya adjuvan radyoterapi uygulanmıştır. İki olgu da postoperatif 1. yılında, hastaliksız olarak takip edilmektedir. Endometrium ve overin benzer morfolojideki eş zamanlı tümörlerinde doğru prognostik bilgi sağlanması ve doğru tedavi protokollerinin oluşturulabilmesi için gerekli olan iki farklı primer ya da metastatik tümör ayırımı, son yıllarda moleküler çalışmalar hız kazansa da halen pratikte ciddi zorluklar içermektedir. Bu nedenle bu konuda gerek immünohistokimyasal gerekse moleküler daha fazla çalışmaya ihtiyaç sürmektedir.

KAYNAKLAR

1-Rosai J:Female Reproductive System, Chapter 19. In: Ackerman's Surgical Pathology ed. Rosai J, St Louis Mosby,2004 ninth ed: 1483-1763

2-Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ: Endometrial Carcinoma,Chapter 12. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract,ed.Kurman RJ, Springer,2002 5 th ed.:501-61

3- Guirguis A, Elishaev E, Sung -Hee Oh, at al: Use of gene expression profiles to stage concurrent endometrioid tumors of the endometrium and ovary. Gynecol Oncol 2008; 108: 370-76

4-Zaino R, Whitney C, Brady MF, at al: Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas-A Prospective clinicopathologic study of 74 cases: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2001; 83: 355-62

5-Kır G, Karateke A, Aker F: Eş zamanlı over ve endometrium tümörlerinin klinik ve histopatolojik özellikleri. Kad Doğ Der 2003; 1(4):296-99

6-Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, at al: Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single instution review of 84 cases. Gynecol Oncol 2004; 94:456-62

7- Pearl ML, Johnston CM, Frank TS,at al: Synchronous dual primary ovarian and endometrial carcinomas. Int J Gynecol Obstet 1993; 43:305-12

8-Halperin R, Zehavi S, Hadas E,at al: Simultaneous carcinoma of the endometrium and ovary vs. endometrial carcinoma with ovarian metastases: A clinical and immunohistochemical determination. Int J Gynecol Cancer 2003; 13::32-7

9-Irving JA, FRCPC, Catusus L, Gallardo A, at al: Synchronous endometrioid carcinomas of the uterine corpus and ovary: alterations in the B-catenin (CTNBN1) pathway are associated with independent primary tumors and foverable prognosis. Hum Path 2005; 36: 605-19

10-Doğan Ekici AI, Küçükali T, Salman MC, Ayhan A: Triple simultaneous Primary gynecological malignancies in a 56-year- old patient. Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 1936-50

11- Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary malldveloped gonads,fallopian tube,and broad ligament. Atlas of tumor pathology. Bethesda, MD: Armed Forces Institute of Pathology; 1998.

12-Fujii H, Matsumoto T, Yoshida M, at al: Genetics of synchronous uterine and ovarian endometrioid carcinoma: Combined analyses of loss of heterozygosity, PTEN, mutation and microsatellite instability. Hum path 2002; 33:421-28