

## ENDOMETRİUM ADENOKANSERİ: 50 VAKANIN HİSTOLOJİK VE HİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRMESİ

B. Handan Özdemir\* • Ayşe Sertçelik\* • Zişan Özgüler\*  
Müzeyyen Astarıcı\*

### ÖZET

A.Ü. İbni Sina hastahanesinde 1988-1993 yılları arasında endometrium adeno ca tanısı alan 50 hastanın histolojik örnekleri ,artan yaş ile birlikte, tümör grade'i, histopatolojisi ve myometrial invazyon derinliğinin prognoza olan etkisini araştırmak amacı ile yeniden değerlendirilmiştir.Bununla birlikte küretaj ve histerektomi materyalleri arasındaki farkı göstermek için 20 vakada her iki materyaldeki histomorfoloji ve grade karşılaştırılmıştır.

Hastalarda ortalama yaş 53'dür. (18-76 y) .40 yaş ve altındaki hastalar 50 hastanın %16 sını oluşturmaktadır.40 yaşındaki ve altındaki hastalarda pelvik lenf nodu metastazı %12.5 iken ,41 yaş ve üstündekilerde %43.75 dir.

Elli endometrium kanserinin 12'si (%24) grade 1,15'i (%30) grade 2 ve 23 'ü (%46) grade 3 dür.Grade 1 tümörlerde myometrial ve vasküler invazyon ve pelvik lenf nodu metastazı sırasıyla %12.5,%2.5 ve %10 dur.Grade 3 tümörlerde ise sırasıyla %47.1,%25 ve %58.3 dür.

Beş hastada (%10) tümör yaygın müsinöz differansiyasyon gösterirken tüm vakaların %48inde az da olsa fokal müsin yapımı izlenmiştir.Pelvik lenf nodu metastazı müsinöz ca'da %75 ve adenoskuamöz ca da %85 dir. Uterin papiller seröz ca (UPSC) bulunan kadınların %100 ünde metastaz mevcuttur.

İntramukozaal tümörü olan hastaların %6.6 sında pelvik lenf nodu metastazı izlenirken,bunun tam tersi derin myometrial invazyon gösteren vakaların %64.7 sinde metastaz izlenmiştir.Derin invazyon gösteren hastaların %85.7'ünde demonstratif vasküler invazyon mevcut iken,1/2 den az invazyon gösteren vakaların sadece %14.3'ünde vasküler invazyon görülmektedir.

Yapılan incelemede 26/50 vakada kanser ile birlikte metaplazi mevcut değilken, 24/50 vakada kanser ve metaplazi birlikteliği saptanmıştır.Hem metaplazi hem de kanser içeren vakalar ,metaplazi içermeyen hastalara oranla belirgin olarak daha genç olup,eşlik eden tümör sıklıkla daha iyi differansiyasyon göstermektedir.

Sonuç olarak; grade,myometrial invazyon ,hasta yaşı ve histopatolojik tip tümörün davranışını tahmin etmek açısından en önemli verilerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrium, Adenokanser, Prognoz

### SUMMARY

#### Adenocarcinoma of the Endometrium: Histologic and Histochemical Analysis of 50 Cases

Histologic specimens of 50 patients with adenocarcinoma of the endometrium diagnosed at A.Ü. İbni Sina Hospital department of pathology between 1988-1993 were reexamined to determine the prognostic value of tumour grade, histopathology, and the depth of the myometrial invasion with the augmentation of age.Besides ,in order to demonstrate the differentiation between two specimens,including D&C and hysterectomy materials we compared the histomorphologic morphology and the grade between them in 20 cases.

Mean age at diagnosis was 53 years (range 18-76 y).40 years age or younger comprised 16 % of the 50 patients.The pelvic lymph node metastasis for patients 40 years age or younger was 12.5 % and 43.75 % for those 41 years of age or older.

Of 50 cases with endometrium carcinoma 12 (24 %) were grade 1 , 15 (30 %) grade 2 and 23 (46 %) grade 3. The myometrial and vascular invasion and pelvic lymph node metastasis rate for grade 1 tumour was respectively 12.5 %, 2.5 % and 10 % It was 47.1 % ,25 % and 58.3 % for grade 3 tumours.

Five patients (10 %) had endometrial cancer with extensive mucinous differentiation,while 48 % of all the cases showed at least some focal mucin production. The pelvic lymph node metastasis rate for mucinous ca was 75 % and 85 % for adenosquamous ca.Women with uterine papillary serous ca (UPSC) had a 100 % metastatic rate.

Patients with intramucosal tumours had 6.6 % pelvic lymph node metastasis in-contrast with 64.7 % of the patients with deep infiltrating tumours. 85.7 % of the patients with deep infiltrating tumour had demonstrable vessel invasion while patients with tumours infiltrating less than one half of the myometrium had 14.3 % vessel invasion.

On review 26/50 cases had carcinoma without metaplasia and 24/50 cases had both carcinoma and metaplasia. Patients with both metaplasia and carcinoma were significantly younger than patients with only carcinoma and the associated carcinomas were frequently well differentiated.

Conclusion:Grade, myometrial invasion,age and,the histopathologic types are the most important determinants of the tumour behavior.

**Key Words:** Endometrium, Adenocarcinoma, Prognosis

\* Ankara Üniversitesi Patoloji ABD

Endometrium kanseri kadın genital sistem kanserlerinde içinde en sık rastlanan malign tümördür (1,2). Son yıllarda endometrium ca insidansında bir artış dikkati çekmiştir (1,3,4,5). Tanı için histopatoloji kriterlerinin değişmesi, östrojen ve oral kontraseptif preparatlarının kullanımının artması, teknolojik imkanların gelişmesi ile tanı koymanın kolaylaşması bu artışın nedenleri olarak sayılabilir (1,5,6,7).

Endometrium ca;40 yaşın altında nadir olup, %3.5-5 izlenmektedir (8,9). 25 yaşın altındaki kadınlarda çok nadirdir ve literatürde sadece 31 vaka bildirilmiştir (10,11).

Vakaların büyük çoğunluğu post menopozal veya perimenopozal dönemde olup,ortalama görülme yaşı 53 dır (8,12).

Bu tümörlerde tüm histolojik parametrelerin doğru olarak saptanması prognoz açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada prognozu etkileyen faktörler bazı olgularda tek başına histerektomi veya küretaj materyalinden,diğer olgularda ise histerektomi ve küretaj materyalleri karşılaştırmalı olarak birlikte değerlendirilerek yeniden gözden geçirilmiştir.

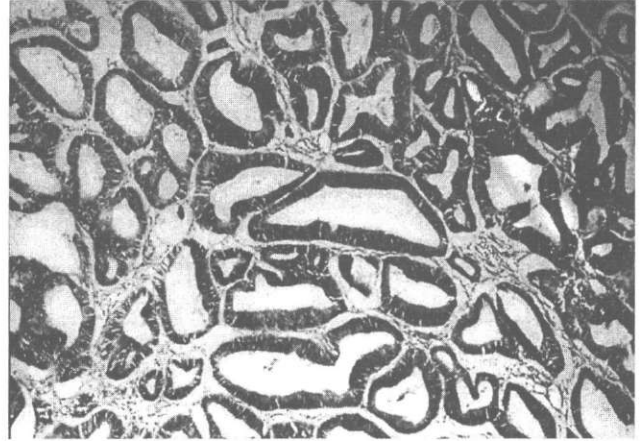
Prognoz ile yakın ilişkisi olduğu düşünülen parametrelerden histopatolojik tip, grade, myometrial invazyon, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, yaş ve metaplazi hakkında çok sayıda araştırma yapılmıştır (11,13,14,15).

Bizim çalışmamızda da vakalar yeniden değerlendirilerek bu parametreler ile olan ilişkileri araştırılmıştır.

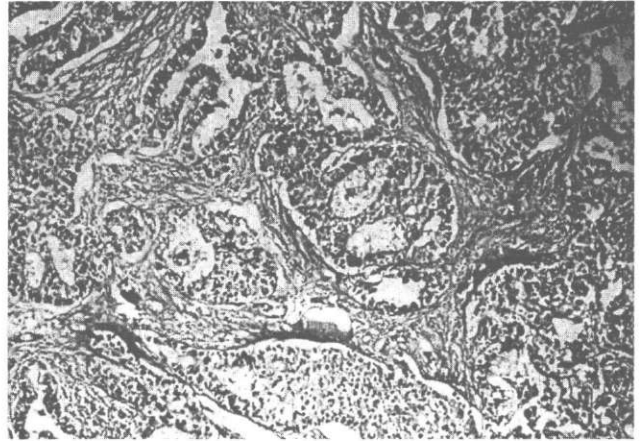
### MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada AÜTF patoloji ABD'de 1988-1993 yılları arasında tanı alan 50 adet endometrium kanseri vakası yeniden gözden geçirilmiştir.Endometrium adenocarcinoma tanısı alan bu 50 vakanın 20 tanesi sadece histerektomi, 10 tanesi ise sadece küretaj materyali içermektedir. Toplam 20 vakada ise hem histerektomi hem de küretaj materyalleri mevcut olup, bunlar karşılaştırmalı olarak birlikte değerlendirilmiştir.

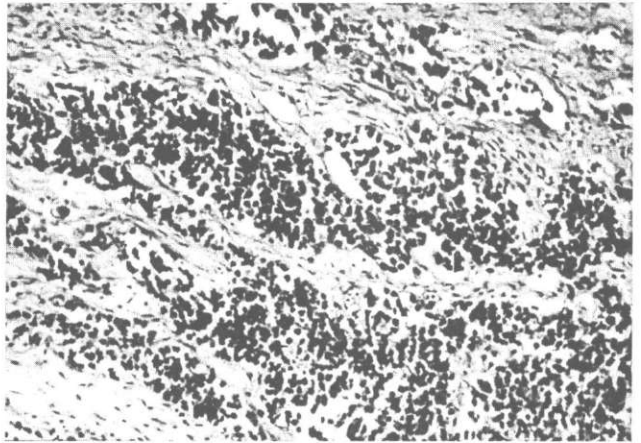
Histokimyasal yöntemlerin yardımıyla yeniden değerlendirmeye alınan vakalar Philips 1991 sınıflamasına göre klasifiye edilmiş ve tümörlerin gradelemesinde nükleer gradeleme ve FIGO gradelemesi birlikte kullanılmıştır (16,17,18) Bu her iki sisteme göre ; minimal nükleus atipisi ve yaygın tübüler yapılar içeren tümörler Grade 1 (şekil 1), orta derecede nükleus atipisi ve %50 solid alan içeren tümörler Grade 2 (şekil 2), belirgin nükleus atipisi ve %50 den fazla solid alan içeren tümörler Grade 3 olarak değerlendirilmiştir (şekil 3).



Şekil 1. H&E x 100



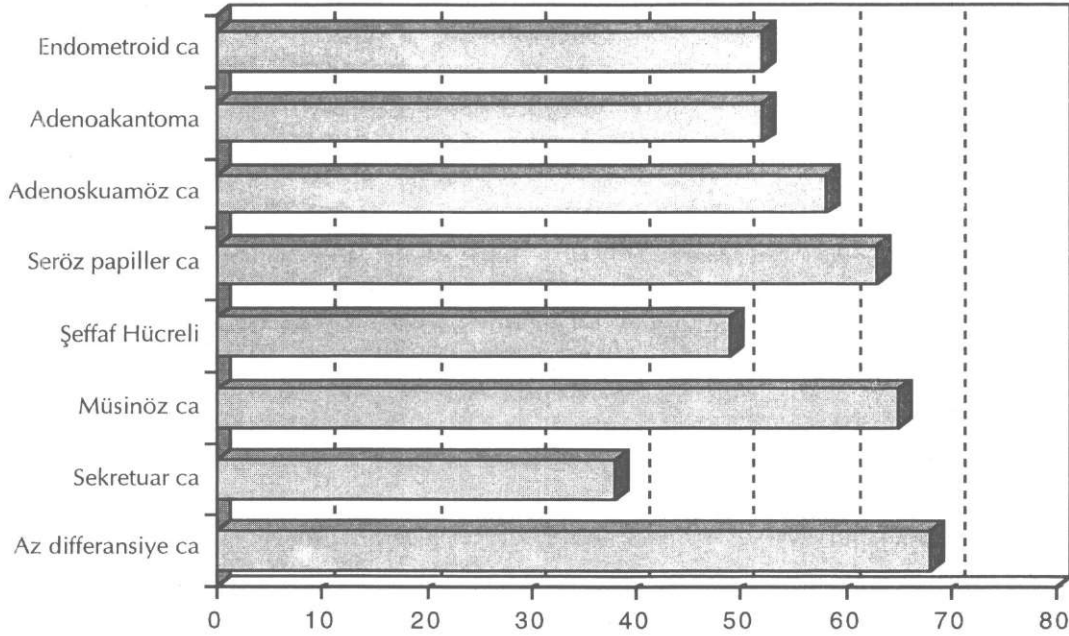
Şekil 2. H&E x 100



Şekil 3. H&E x 200

Myometrial ve vasküler invazyon histerektomisi olan 40 vakada araştırılmıştır. Bir çok araştırmacının tanımladığı yöntem ile yapılan değerlendirmede; tümör sadece mukozada sınırlı ise intramukozal (M0), myometriumun ortasına kadar olan invazyon yüzeysel

Tablo 1: Histopatolojik tip ile aş arasındaki ilişki



(M1), daha derine olan invazyon ise derin (M2) myometrial invazyon olarak kabul edilmiştir.

Hem küretaj hem de histerektomi materyali olan 20 vakada; grade ve histomorfoloji yönünden materyaller karşılaştırmalı olarak yeniden değerlendirilmiştir.

Skuamöz, papiller, silli hücre, eozinofilik hücre, müsinöz, şeffaf hücre ve hobnail hücre metaplazileri tüm vakalarda araştırılarak diğer parametreler ile karşılaştırılmıştır.

**Histokimyasal yöntemler:** Vakaların müsin histokimyası yönünden farklılıklarını incelemek amacı ile parafin bloklardan elde edilen kesitlere PH:2.5Alcian blue ve Mayerin müsikarmen boyası yapılmıştır. Vakaların boyanma şiddetleri (+) hafif, (++) orta şiddette, (+++) şiddetli boyanma şeklinde; boyanma yaygınlığı açısından ise (+) fokal, (++) bir çok alanda küçük odaklar halinde, (+++) diffüz boyanma şeklinde değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye göre yapılan incelemede diffüz şekilde ve (+++) şiddetli boyanma gösteren vakalara müsinöz adeno ca tanısı verilmiştir (16,18).

## BULGULAR

Hastaların yaş dağılımı 18-76 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 53 dır. Histolojik tipler ile ortalama görülme yaşı arasındaki ilişki Tablo 1 de özetlenmiştir. Tablodan da anlaşılacağı üzere yaş ile histolojik tip arasında belirgin bir ilişki izlenmemiştir. Pel-

vik lenf nodu metastazı açısından incelenen 40 vakanın 8 tanesi 40 yaş ve altındadır. 32 vaka ise 40 yaşın üzerindedir. 40 yaş ve altındaki 8 vakanın sadece 1'inde pelvik lenf nodu metastazı (%12.5) izlenirken, 40 yaşın üzerindeki 32 vakanın 14 'ünde (%43.75) metastaz mevcuttur.

Vakaların %24 ü grade 1, %30 u grade 2, %46 sı grade 3 olarak izlenmiş olup, histopatolojik tip ile grade dağılımı Tablo 2 de gözlenmektedir. Tabloda da izlendiği gibi endometroid tip, adenoakantoma ve sekretuar kanser daha düşük grade göstermekte iken bunun tam tersi adenoskuamöz, müsinöz ve UPSC hemen her zaman yüksek grade göstermektedir. Grade 1 tümörlerde derin myometrial ve vasküler invazyon ve pelvik lenf nodu metastazı sırasıyla %12.5, %2.5 ve %10 dur. Grade 2 tümörlerde ise, %29.15, %7.5 ve %33.3 dır. Grade 3 tümörlerde %58.3, %25 ve %55.5 dir (Tablo 3).

Tablo 2: Histopatolojik tip ile grade arasındaki ilişki

|                 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Toplam |
|-----------------|---------|---------|---------|--------|
| Endometroid     | 6       | 9       | 8       | 23     |
| Adenoakantoma   | 5       | 4       |         | 9      |
| Adenoskuamöz    |         |         | 7       | 7      |
| Seröz papiller  |         |         | 2       | 2      |
| Şeffaf Hücreli  |         | 1       | 1       | 2      |
| Sekretuar       | 1       |         |         | 1      |
| Müsinöz         |         | 1       | 4       | 5      |
| Az Differansiye |         |         | 1       | 1      |
| Toplam          | 12      | 15      | 23      | 50     |

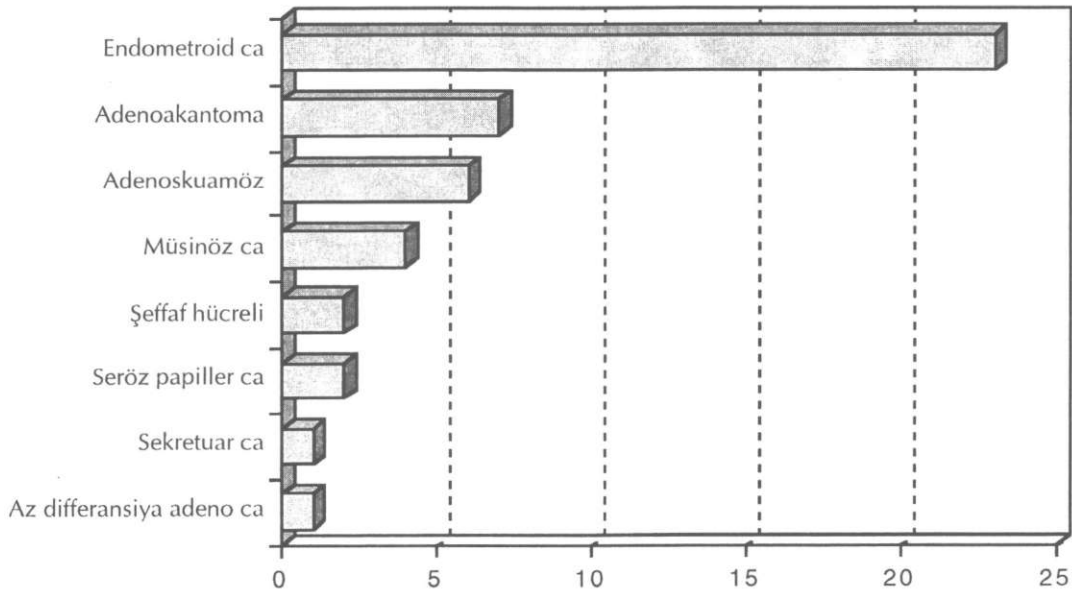
**Tablo 3: Grade ile pelvik lenf nodu metastazı, myometrial ve vasküler invazyon arasındaki ilişki**

|         | M2<br>invazyon | Vasküler<br>İnvazyon | Pelvik lenf<br>nodu metastazı |
|---------|----------------|----------------------|-------------------------------|
| Grade 1 | %12.5          | %2.5                 | %10                           |
| Grade 2 | %29.15         | %7.5                 | %33.0                         |
| Grade 3 | %58.3          | %25                  | %55.5                         |

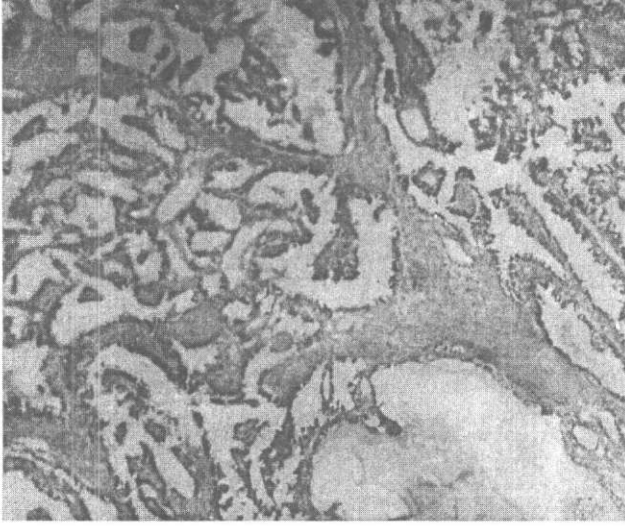
M2: Derin Myometrial invazyon

Vakaların H&E kesitlerinin ve müsin histokimyasının incelenmesi sonucu saptanan histolojik tiplerin dağılımı Tablo 4 de özetlenmiştir. Tablodan da izlendiği gibi tipik endometroid tümör vakaların hemen hemen yarısını meydana getirmektedir. Bu tümörlerde atipik glandüler yapılardan daha solid yapılara kadar değişen morfoloji izlenmiştir. İkinci sıklıkla izlenen adenoakantomada skuamöz alanların benign özellikler taşıdığı dikkati çekmiştir. İki vakada (%4) overin papiller seröz kanserine benzer şekilde papiller yapılar yapan ve belirgin anaplastik sitolojik değişiklikler gösteren uterin papiller seröz ca (UPSC) izlenmiştir (şekil 4). UPSC bulunduran vakaların tümünde pelvik lenf nodu metastazı izlenmiştir. (Tablo 5) 7 vakada (%14) atipik glandüler ve malign özellikte skuamöz alanların birlikte izlendiği adenoskuamöz ca mevcuttur (şekil 5). Diğer histolojik tipler ise literatür bilgileri ile uyumlu olarak daha seyrek dağılım göstermektedir (Tablo

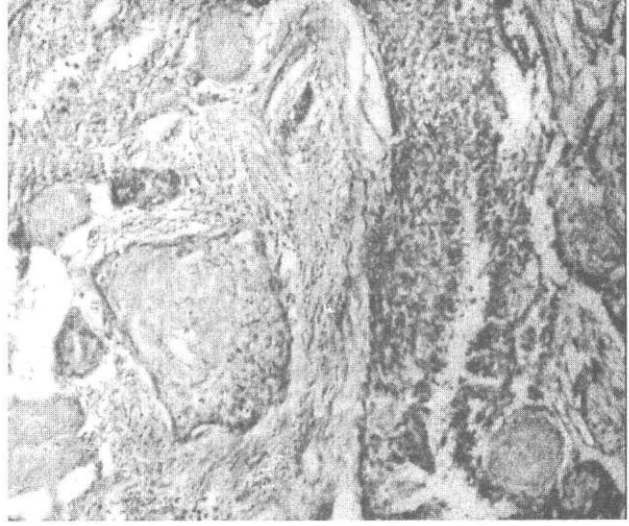
4). Kötü prognostik grup içinde anılan, UPSC, adenoskuamöz, şeffaf hücreli adeno ca ve müsinöz adeno ca bizim çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak yüksek oranlarda pelvik lenf nodu metastazı göstermektedir (Tablo 5). Daha iyi prognoz gösteren grup içinde yer alan endometroid adeno ca çok düşük oranlarda pelvik lenf nodu metastazı gösterirken, adenoakantoma ve sekretuar adeno ca pelvik lenf nodu metastazı göstermemiştir (Tablo 5). Myometrial invazyonun incelendiği 40 vakanın 15 tanesinde tümör intramukozal yerleşimli olup, myometriuma invazyon göstermemektedir. Myometrial invazyon gösteren toplam 32 vakanın 8 tanesinde yüzeysel invazyon mevcut olup, geri kalan 17 vakada ise derin myometrial invazyon izlenmiştir. Myometrial invazyon en sık grade 3 tümörlerde izlenmekte olup grade ile myometrial invazyon ilişkisi Tablo 6 da özetlenmiştir. Tablodan da anlaşılacağı gibi grade yükseldikçe derin myometrial invazyon insidansıda o oranda artmaktadır. İntramukozal yerleşim gösteren tümörlerde (Mo), hiç bir vakada vasküler invazyon izlenmemiştir. Ancak 1 vakada (%6.6) pelvik lenf nodu metastazı mevcuttur. Yüzeysel invazyon (M1) gösteren vakaların 2 tanesinde (%14.3) vasküler invazyon ve 3 tanesinde (%37.5) pelvik lenf nodu metastazı mevcut iken, derin invazyon (M2) gösteren vakaların 12 tanesinde (%87.7) vasküler invazyon ve 11 tanesinde (%64.7) pelvik lenf nodu metastazı gözlenmiştir (Tablo 5,7)

**Tablo 4: Histopatolojik Dağılım**





Şekil 4. H&amp;E x 100



Şekil 5. H&amp;E x 100

Tablo 5: Pelvik Lenf Nodu Metastazı

|                   | vaka<br>(n) | metastaz<br>(n) | %     |
|-------------------|-------------|-----------------|-------|
| <40 yaş           | 8           | 1               | 12.5  |
| >40yaş            | 32          | 14              | 43.75 |
| Grade 1           | 10          | 1               | 10    |
| Grade 2           | 12          | 4               | 33.3  |
| Grade 3           | 18          | 10              | 55.5  |
| Endometroid       | 20          | 2               | 10    |
| Adenoakantoma     | 3           | 0               | 0     |
| Adenoskuamöz      | 7           | 6               | 85    |
| Seröz papiller    | 2           | 2               | 100   |
| Şeffaf Hücreli    | 2           | 1               | 50    |
| Müsinöz           | 4           | 3               | 75    |
| Sekretuar         | 1           | 0               | 0     |
| Az differansiye   | 1           | 1               | 100   |
| İntramukozal inv. | 15          | 1               | 6.6   |
| <1/2 invazyon     | 8           | 3               | 37.5  |
| >1/2 invazyon     | 17          | 11              | 64.7  |

Toplam 20 vakanın hem histerektomi hemde küretaj materyalleri karşılaştırıldığında küretaj materyalinden tanı alan 5 vakanın histerektomi materyalinde grade artışı saptanmıştır. Ayrıca küretaj materyalinden endometroid adeno ca tanısı alan 2 vakanın histerektomi materyalleri incelendiğinde, skuamöz metaplazi alanları saptanmış ve adenoakantoma tanısı verilmiştir. 24 vakada (%48) bir veya birden fazla metaplazi saptanmıştır (Tablo 8). Metaplazi sadece bir alanda olabildiği gibi bir çok alanda fokal odaklar halinde izlenebilmektedir. Tablo 8 den de anlaşılacağı gibi en çok izlenen metaplazi %38 ile silli hücreli tipidir (Şekil 6). Metaplazi bulduran vakalar ortalama 53 yaşında iken, metaplazi buldurmeyen vakalar ortalama 63 yaşındadır. Buradanda anlaşılacağı gibi metaplazi içe-

Tablo 6: Grade ile myometrial invazyon arasındaki ilişki

|         | M0 | M1 | M2 | Toplam |
|---------|----|----|----|--------|
| Grade 1 | 3  | 4  | 3  | 10     |
| Grade 2 | 3  | 2  | 7  | 12     |
| Grade 3 | 2  | 2  | 14 | 18     |
| Toplam  | 8  | 8  | 24 | 40     |

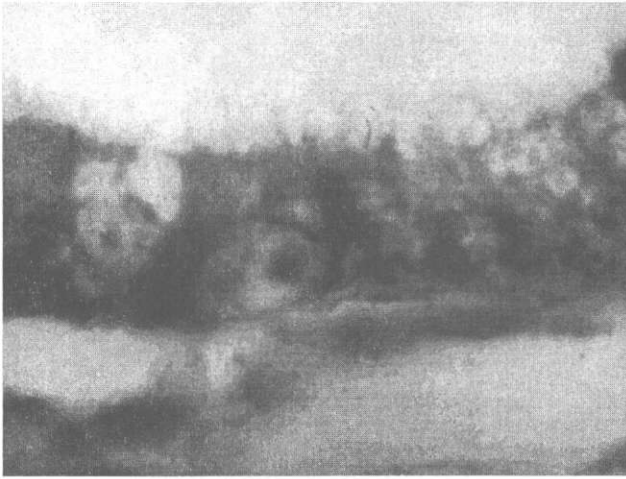
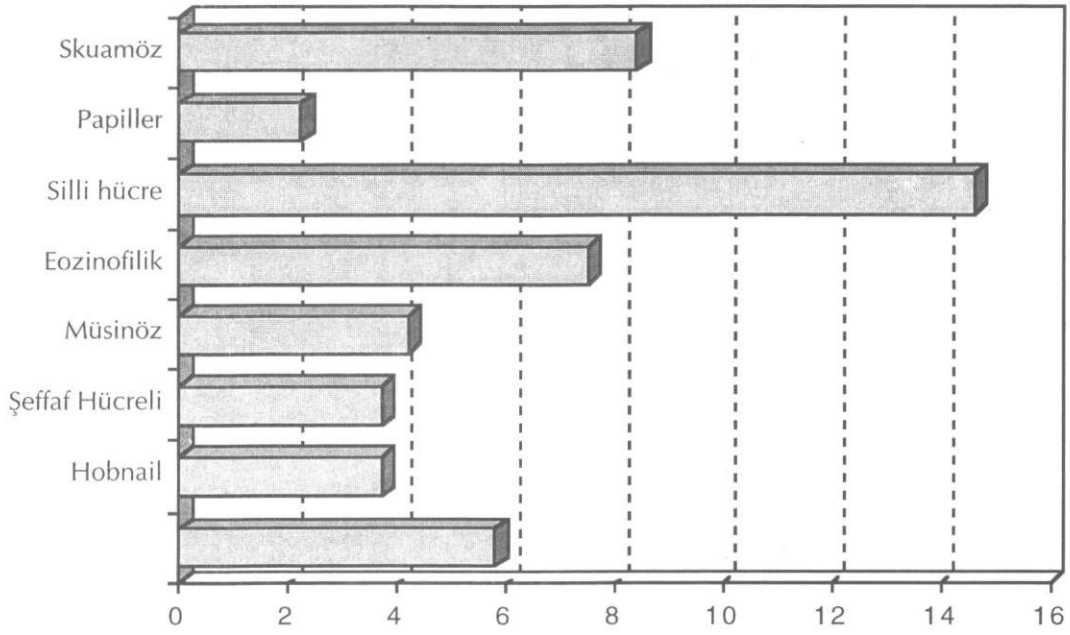
Tablo 7: Myometrial ve vasküler invazyon arasında ilişki

| Myometrial<br>İnvazyon | Vasküler<br>İnvazyon | %     |
|------------------------|----------------------|-------|
| M0                     | 0                    | 0     |
| M1                     | 2                    | 14.3  |
| M2                     | 12                   | 85.17 |

ren vakalar, metaplazi içermeyenlere oranla bir dekad kadar daha genç hastalardır. Metaplazi içeren vakaların tümörleri daha iyi differansiye tipte olup, %50 sini grade 1 tümörler, %33.3 ünü grade 2 ve %16.7 sini grade 3 tümörler oluşturmaktadır. Endometroid tip adeno ca metaplazi ile en çok birliktelik gösteren histomorfolojik tiptir.

**Histokimyasal bulgular :** Vakaların histokimyasal olarak Alcian blue (PH;2.5) ve Mayerin müsikarmen boyama yöntemi ile incelenmesi sonucu toplam 29 vakada fokal ve/veya diffüz boyanma izlenmiştir. Diffüz boyanma gösteren toplam 13 endometroid adeno ca vakasının 8 tanesinde boyanma küretaj materyallerinde diffüz özellikte iken bu vakaların histerektomi materyallerinde boyanma fokal olarak izlenmiştir. Ge-

Tablo 8: Metaplazilerin Dağılımı



Şekil 6. H&amp;E x 100

riye kalan 5 vakanın hem küretaj hemde histerektomi materyallerinde boyanma diffüz olarak gözlenmiştir. Bunun sonucunda daha önceden endometroid adeno ca tanısı alan bu 5 vakaya müsinöz adeno ca tanısı verilmiştir.

### TARTIŞMA

Endometrium ca kadın genital kanserleri içinde en sık rastlanılan malign tümördür (1,2).

Günümüzde endometrium adeno kanserinin uzamış östrojen uyarımı altında gelişen ağır endometrium hiperplazisinden köken aldığı yolunda kanıtlar bulunmaktadır. 1980 yılında Silverberg bu tümörleri etyopatogeneze dayanarak iki grup halinde toplamıştır (3). Östrojen preparatlarının kullanımına bağlı meydana gelen uzamış östrojen uyarımı sonucu oluşan tümörler birinci grubu oluştururlar. Bu gruba dahil olan tümörlerin hemen tümü iyi differansiasyon göstermektedir. Östrojenden bağımsız olarak gelişen ikinci grup tümörler ise daha kötü differansiasyon gösterirler ve klinik olarak daha agresif gidiş gösterirler (3).

Genç hastalarda en önemli risk faktörü obezite (%54) ve polikistik overdir (%48) (9,20). Bu nedenle anormal kanaması olsun olmasın infertil, obez ve polikistik overi olan tüm genç kadınlar takip edilmelidir.

Endometrium kanserinin ortalama görülme yaşı 53-60 yaş arasında olup, 40 yaşın altında enderdir. (%3.5-5) (8,9,12). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu oranın %14.4 e kadar yükseldiği bildirilmiştir (20).

Tüm literatür bilgileri ile uyumlu olarak son yıllarda artış gösterdiği söylenen 40 yaşın altındaki tümörlerin bizim vakalarımızın %16 sını meydana getirdiği dikkati çekmiştir. 40 yaşın altındaki tümörlerde rekürrens, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı ve de-

rin myometrial invazyon; 40 yaşın üzerindeki tümörlere oranla daha az sıklıkla meydana gelmektedir (9,11,14,20,21). Bizim vakalarımızda da bu bilgiler ile uyumlu olarak 40 yaş ve altındaki tümörlerde % 12.5 pelvik lenf nodu metastazı izlenirken, 40 yaş üzerindeki tümörlerin % 43.75 inde metastaz gözlenmiştir.

Artan yaş yüksek grade ve yüksek stage ile birliktedir (14,21). Yaştaki her bir yıl artımı rekürens oranını %7 yükseltmektedir (14). Yaş ile histopatolojik tip arasındaki ilişki çok spesifik olmamakla birlikte, bizim vakalarımızda da olduğu gibi yaş yükseldikçe tümörün differansiasyonunda kötüleşmekte ve prognoz kötü yönde etkilenmektedir (9,14,20,21).

Tüm bu bulgular bize yaşın diğer parametrelerden bağımsız olarak önemli prognostik değer taşıdığını göstermektedir. Yaşın prognostik önemi ile birlikte diğer histolojik parametrelerinde doğru olarak saptanması, tümörün davranışı hakkında yorum yapabilmek açısından büyük önem taşımaktadır.

Endometrium adeno kanserinin spesifik histopatolojik tiplerinin prognoz üzerinde önemli etkileri vardır (14,18,22). Yapılan bir çok çalışmada endometroid adeno ca, adenoakantoma ve sekretuar adeno ca iyi prognoz gösteren tümörler; UPSC müsinöz adeno ca, adenoskuamöz ca ve şeffaf hücreli adeno ca kötü prognoz gösteren tümörler olarak sınıflandırılmıştır. (22)

Endometrium adeno ca tanısı verilirken, prognoz açısından önemli farklılıklar gösteren bu histopatolojik tiplerin tanımlanması gereklidir. Bu amaçla gözden geçirdiğimiz vakalarda adeno ca tanısı alan ve spesifik tiplendirme yapılmayan 9 vakanın 5 tanesinde müsinöz adeno ca, 2 tanesine papiller seröz adeno ca ve 2 tanesine şeffaf hücreli adeno ca tanısı verilmiştir. Tümörün davranışı açısından klinisyene çok fazla fikir vermeyen endometrium adeno ca tanısı verilirken histomorfolojik tiplendirmenin yapılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle müsinöz adeno ca tanısı verilmeden önce bir çok literatürde bildirildiği gibi vakalara müsin histokimyası yapılmalıdır (16,18). Vakalara uygulanan müsin histokimyası sonucu 29 vakada fokal ve diffüz boyanma izlenmiştir. Boyanma gösteren bu vakalarda sadece (+++) şiddette ve diffüz boyanma izlenen vakalar müsinöz adeno ca olarak kabul edilmiştir (16).

Hastanın histomorfolojik tiplendirilmesi yapılırken dikkat edilecek diğer önemli bir nokta ise, değerlendirmenin histerektomi materyalinden yapılmasıdır. Küretaj materyalinden yapılan değerlendirmede tablonun bütünlüğüne hakim olmak mümkün olmadığından dolayı histomorfoloji hakkında yapılacak yo-

rumlar hatalı olacaktır.(23,24) Her iki materyal arasındaki farkın önemini belirtmek açısından incelediğimiz vakalardan 3 tanesinde küretaj materyalinde diffüz müsinöz boyanma mevcut iken, histerektomi materyalinde bu boyanma fokal olarak izlenmiştir. Yine küretaj materyalinde metaplazik alanlar bulundurmayan 6 vakada, iyi prognoza işaret ettiği bilinen bu metaplazik alanlar (13,25) histerektomi materyallerinde izlenmiştir. Bütünlüğünü göremediğimiz bir örnekte solid ve glandüler yapıların oranını saptayamayacağımızdan dolayı morfolojik özelliklere dayanan gradeleme sistemini bu materyallere uygulamak son derece yanlış olacaktır. Morfolojik özelliklere dayanan gradeleme sistemi (16,17,18) ile yapılan değerlendirmede küretaj materyaline verilen grade, histerektomi materyalinden en az bir grade düşük veya yüksek olabilecektir (24). Bizim çalışmamızda küretaj materyalinden grade alan 5 vakanın grade derecesinde bir derece artma saptanmıştır. Bu nedenle küretaj materyalinden değerlendirme yapılırken gradelemede histomorfolojik yapıdan çok, nükleer atipi göz önünde bulundurulmalıdır.

Bizim vakalarımızda da yukarıda belirttiğimiz gibi endometroid adeno ca, adenoakantoma, sekretuar adeno ca iyi prognoza sahip olup, endometroid adeno ca vakalarının %10 da pelvik lenf nodu metastazı mevcuttur. Ancak diğer ikisinde hiç metastaz izlenmemiştir. Buna karşın kötü prognoz gösterdiği belirtilen adenoskuamöz ca da %85, papiller adeno ca da %100, şeffaf hücreli adeno ca da %50 ve müsinöz adeno ca da %75 pelvik lenf nodu metastazı izlenmiştir. Seröz papiller adeno ca endometrium adeno kanserlerinin %10 dan azını meydana getirmektedir. Histolojik olarak overin yüzey kökenli malign seröz tümörlerine benzeyen bu tümörler 2 olgumuzda da olduğu gibi papiller yapıları döşeyen, belirgin pleomorfizm gösteren atipik hücrelerden ve yaygın nekroz alanlarından meydana gelmektedir (16,26,27).

Endometrium kanserinde grade tüm diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak klinik gidişi etkileyen en önemli kriter olarak kabul edilmektedir (17,28). Gradelemede FIGO (17,31), WHO (30), GOG (29), nükleer (17), nükleolar (17) ve nükleus/sitoplazma oranına dayanan (17) çok çeşitli gradeleme sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde nükleer gradeleme sisteminin prognozu göstermesi açısından, özellikle grade 3 tümörler için daha güvenilir bir parametre olduğu düşünülmektedir (22,28). Bazı çalışmalarda ise FIGO ve nükleer gradeleme arasında önemli farklılık olmadığı izlenmekle birlikte (17), bir çok araştırmacı gradelemenin bu iki yöntemin birlik-

te değerlendirilmesi ile yapılması gerektiği üzerinde önemle durmaktalar (17). GOG gradeleme sisteminde FİGO gradeleme sisteminden farklı olarak glandların yapısal özellikleri ve epitelyal stratifikasyon ön plandadır (29). Ancak bu gradeleme sisteminde sitolojik anaplazi ön plandaysa gradelemede iyi organize olmuş glandüler yapılardan önce sitolojik anaplazinin göz önüne alınması gerektiği bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da diğer bir çok çalışma ile uyumlu olarak FİGO ve nükleer gradeleme arasında önemli farklılık izlenmemiştir (17). Hem histerektomi hemde küretaj materyalleri birlikte değerlendirilen vakaların 5 tanesinde küretaj materyalinden verilen grade derecesinin histerektomi materyalinde 1 grade daha arttığı dikkati çekmiştir. Bu bulgumuz gradelemede, sağlıklı değerlendirmenin ancak histerektomi materyallerinden hazırlanan çok sayıda doku örneğinin incelenmesi ile yapılabileceğini göstermektedir.

Grade diğer parametrelerden bağımsız olarak tümörün progresyonu ve rekürens hakkında bize bilgi veren en önemli parametredir (14-18,22,28). Çalışmamızda da literatür bilgileri ile uyumlu olarak yükselen grade ile birlikte , pelvik lenf nodu metastazı,vasküler ve myometrial invazyon sıklığında artma saptanmıştır (14,15,16,17,22). Grade 1 tümörler daha az sıklıkta pelvik lenf nodu metastazı , vasküler ve myometrial invazyon (%17.5 - %2.5 - %10) göstermekte iken , grade 3 tümörler artan bir sıklıkta lenf nodu metastazı,vasküler ve myometrial invazyon gösterirler (%47.1 -%25 -%55.5)

Myometrial invazyonun rekürens ve prognoz üzerine etkisi hakkında çok çalışma yapılmıştır. Bu güne kadar yapılan çalışmaların tümüne yakın bir kısmında ortak bir görüşe varılmıştır.Bu görüş; myometrial invazyonun prognozu önemli derecede etkilediği yönündedir (14,15,16,22,28). Özellikle derin invazyon gösteren tümörlerde rekürens 5 kat yükselirken, 5 yıllık yaşam %88 den %50 nin daha altına inmektedir (14,15,22). Çünkü derin myometrial invazyon gösteren

tümörlerde lenfatik permeasyon insidansı %12.2 den %34.5 a yükselmektedir (32). Bizim vakalarımızda da literatür bilgileri ile uyumlu olarak , mukozada sınırlı (Mo) tümörlerde pelvik lenf nodu metastazı ve vasküler invazyon %2.5 ve %0 iken derin invazyon gösteren (M2) tümörlerde %27.5 ve %85.7 dir.

Aynı myometrial invazyona sahip tümörlerde grade yükseldikçe rekürens oranında da artma saptanmıştır (15). Bu bulgu myometrial invazyonun prognozu önemli derecede etkilemesi ile birlikte grade ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Endometrium kanserlerinde çoğu zaman metaplazik alanlar birliktelik göstermektedir (13,25). Çok çeşitli formlarda olabilen bu metaplaziler tümörlerin yaklaşık %55 inde bulunurlar (13). Genellikle daha genç hastalarda izlenen metaplazilerin büyük çoğunluğu silli hücreli tiptir (%38) (13). Metaplazi içeren tümörlerin büyük çoğunluğu iyi differansiasyon gösterirken (%73), daha az bir kısmı kötü differansiasyon gösterir (%27) (13,25).

Yine kötü prognoza işaret eden myometrial invazyon daha çok metaplazi içermeyen vakalarda izlenmektedir.5 yıllık yaşam metaplazi içeren vakalarda %92.21 iken, metaplazi içermeyen vakalarda bu oran %81.66 aya inmektedir (13). Bu verilerden anlaşılacağı üzere endometrium kanserlerinde metaplazilerin varlığı iyi prognozun göstergesidir. Bizim çalışmamızda da bu bulgular ile uyumlu olarak metaplazi içeren vakalar , metaplazi içermeyen vakalara oranla daha genç hastalardır ve daha iyi differansiasyon göstermektedir.

Sonuç olarak; endometrium adeno kanserlerinde önemli prognostik değerleri olan histopatolojik tip, myometrial invazyon, grade ve yaş gibi parametrelerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve histokimyasal, histomorfolojik özelliklerinin saptanmasında mutlaka histerektomi materyallerinin göz önünde bulundurulması gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Devesa SS, Silverman DT, Young JL Jr et al. Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States 1947-84: J Natl Cancer Inst 1987; 79; 701.
2. Silverberg E,Lubera JA Cancer statistics 1988:CA-A Cancer J. Clin 1988; 38;14.
3. Gusberg SB :The individual at risk for endometrial carcinoma: Am J Obstet Gynecol 1976; 126; 535.
4. Masubuchi K, Nemoto H, Masubuchi Sjr, Fujimato I, Uchino S. Increasing incidence of endometrium carcinoma in Japan: Gynecol Oncol 1975; 3; 335.
5. Andersen WA, Taylor PT, Fechner RE, Pinkerton JAV. Endometrial metaplasia associated with endometrial adeno ca: Am J Obstet Gynecol 1987; 157; 597-604.
6. Quint BC, Changing patterns in endometrial adenocarcinoma :a study of 291 consecutive cases at a large private hospital 1960-1973: Am J Obstet Gynecol 1975; 122; 498.
7. Reagan JW. The changing nature of endometrial ca: Gynecol Oncol 1974; 2; 14.
8. Shenker JG, Tal J: Adenocarcinoma of the endometrium in Israel 1960-68 ,carced 1980; 46: 2752.



9. Silverberg SG, Makowski EL, Roche WL. Endometrial ca in women under 40 years of age *Cancer* 1977; 39: 592.
10. Silverberg SG, Makowski EL. Endometrial ca in young women taking oral contraceptive agents. *Obstet&Gynecol* 1975; 46: 503.
11. Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age: *Obstet&Gynecol*. 1986; 68: 741-5.
12. Mahboudi E, Eyler N, Wynder EL. Epidemiology of cancer of the endometrium *Clin. Obstet Gynecol* 1982; 25:5.
13. Kaku T, Tsukamoto N, T Suruchi N et al. Endometrial metaplasia associated with endometrial carcinoma: *Obstet&Gynecol* 1992; 80: 812.
14. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, et al. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage 1 adenocarcinoma of the endometrium: *Obstet&Gynecol* 1982; 60: 225-31.
15. Palo GP, Kenda R, Andreola S, Luciani L, Musumeci R, Rilke F. Endometrial carcinoma Stage 1: A retrospective analysis of 262 patients: *Obstet&Gynecol* 1982; 60:225-31.
16. 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 *Gynecol Oncology* 1982; 13: 272-92.
17. Mittal KR, Schwartz PE, Barwick KW. Architectural (FIGO) grading, nuclear grading and other prognostic indicators in stage 1 endometrial adenocarcinoma with identification of high risk and low risk groups: *Cancer*: 1988; 61; 538-45.
18. Zaino RJ, Satyaswarou PG, Mortel R. The relationship of histologic and histochemical parameters to progesterone receptor status in endometrial adenocarcinoma: *Gynecol Oncology* 1983; 16: 196.
19. Silverberg SG, Mullen D, Faraci JA et al. Endometrial ca: Clinical pathologic comparison of cases in postmenopausal women receiving and not receiving exogenous estrogens *Cancer* 1980; 45: 3018.
20. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age of younger: *Obstet&Gynecol* 1984; 64:417-20.
21. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger: *Obstet&Gynecol*: 1981; 57; 699-704.
22. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage 1 disease: *Cancer*: 1983; 51: 1705-9.
23. Palmer AL, Roth E. Gross examination of curettings in endometrial carcinoma: *Ohio State Med* 1970; 66:44.
24. Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage: *Obstet&Gynecol* 1975; 157:537.
25. Weiss NS, Szekely DR, Austin DF. Increasing incidence of endometrial cancer in the United States: *New Eng J Med* 1976; 294: 1259.
26. Hendrickson M, Ross J, Eifel P, et al: Uterine papillary serous carcinoma: A highly malignant form of endometrial adenocarcinoma: *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 93.
27. Jeffrey JF, Krepert GV, Lotocki RJ. Papillary serous adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet&Gynecol* 1986; 67:670.
28. Connelly PJ, Alberhasky RC, Christopherson WM. Carcinoma of the endometrium III. Analysis of 865 cases of adenocarcinoma and adenoacanthoma: *Obstet&Gynecol* 1982; 59: 569-75.
29. Gynecol oncology group, pathology manual, Philadelphia, PA,
30. Poolsen HE, Taylor CW. Histological Typing of female genital tract tumors. International histological classification of tumors No: 13, World Health Organization, Geneva: 1975.
31. Di Saia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in stage 1 endometrial ca: *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1009-15.
32. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB et al. Tumor size in endometrial ca: A prognostic factor for lymph node metastasis *Obstet&Gynecol*: 1987; 70:216.