

U.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Tanı Konulan 39 Endometrium Karsinomunun Bazı Histopatolojik Özellikler Yönünden Yeniden İncelenmesi

Şahsine TOLUNAY*
Zuhal GÜCİN**
Ömer YERCI***
Oktan EROL****
İbrahim İNCE**

ÖZET

U.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, 1979-1989 yılları arasında endometrium karsinomu tanısı alan 39 olgu yeniden gözden geçirildi. Olgulara ait preparatlar yeniden incelenerek Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına uygun olarak histolojik tiplendirme ve gradeleme yapıldı. Olguların tümü adenokarsinoma olup, 17 olgu iyi diferansiye, 11 olgu orta derecede diferansiye ve 10 olgu kötü diferansiyeydi. 39 olgunun 20 tanesine Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingooferektomi uygulanmıştı. Bu yirmi olgunun 9 tanesinde 1/3 iç, 8 tanesinde 1/3 orta ve 3 tanesinde 1/3 dış myometriyum tabakalarına invazyon bulunduğu gözlemlendi. 20 olgunun 8 tanesi iyi diferansiye, 7 tanesi orta derecede ve 5 tanesi kötü diferansiye adenokarsinomaydı. Ayrıca 6 olguda glandüler hiperplazi ve 4 olguda adenomyozis saptandı.

-
- * Yard. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı.
** Araş. Gör.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı.
*** Uzm. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı.
**** Prof. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı.

SUMMARY

In Pathology Department of Medical School of the Uludağ University Between 1979 and 1989-39 Cases Previously Diagnosed as Endometrial Adenocarcinoma, have Been Reviewed

The slides of these cases reexamined and histological typing and grading were done according WHO's classification. All of these cases were adenocarcinoma. 17 of these endometrial adenocarcinomas were well differentiated, 11 cases were moderately well differentiated and 10 cases were poorly differentiated 20 of these 39 cases had been total abdominal hysterectomy and bilateral salpingooferektomy. 9 of these 20 cases showed 1/3 myometrial invasion, 8 cases showed 2/3 and 3 cases showed 3/3 myometrial invasion. 8 of these 20 cases were well differentiated adenocarcinoma, 7 were moderately differentiated and 5 were poorly differentiated adenocarcinomas. Also 6 glandüler hyperplasia and 4 adenomyosis were identified with these 20 endometrial adenocarcinoma cases.

GİRİŞ

Endometrial karsinoma, sıklığı son iki dekatta gittikçe artan önemli bir kadın genital sistemi karsinomudur. Özellikle gelişmiş ülkelerden kadın genital sistemin en sık görülen malign tümörü durumuna gelmiştir.

Endometrial karsinoma başlıca postmenapozal dönemdeki kadınlarda görülür. Olguların % 90'ı, 50 yaşın üzerinde olup en sık 58-60 yaşlarında görülmektedir. 40 yaşın altındaki olgular ender olup, tüm olguların % 5'inden azını oluşturmaktadır¹. İngilizce olarak yayınlanmış literatürlerde 20 yaşın altında yalnızca 21 olgu bildirilmiştir².

Günümüzde, gelişmekte olan ülkelerde, servikal karsinoma insidensi endometrial karsinomanınkinden yüksek olmasına karşı, gelişmiş ülkelerde, endometrial karsinoma insidensi servikal karsinomanınkinden daha yüksektir. Bu sonuç ulusal farklılıklar, genetik, çevre ve beslenme faktörlerinin önemini ortaya koymaktadır. Gelişmiş ülkelerde daha önce görülen servikal karsinoma üstünlüğünün bu şekilde tersine dönüşünün nedenlerinin, toplumların yaşlanması, daha iyi beslenmesi, servikal karsinoma prekürsörlerinden aktif olarak korunma ve progesteron modifikasyonu olmaksızın uzun süreli östrojen kullanımının olduğu düşünülmektedir¹.

Endometrial karsinoma ile östrojen hormonu arasındaki ilişki üzerinde uzun zamandır durulmaktadır. Östrojen stimülasyonu ve endometriumu koruyucu rolü olan progesteron etkisinin yokluğu endometriumda glandüler hiperplazi ile sonuçlanır. Glandüler hiperplaziden endometrial karsinoma gelişmesi 10 yıllık bir süre içinde yavaş bir olay şeklinde gerçekleşmektedir. Bütün endometrial karsinomalarda hormonal bir etyoloji tespit edilmez. Olguların % 40-50 kadarının östrojene bağlı olmadığı bilinmektedir¹.

Östrojen hakimiyeti nedeniyle, endometrial karsinoma riskini arttıran durumlar; obezite, ovulasyon yetmezliğinden dolayı infertilite, disfonksiyonel uterin kanama ve uzun süreli östrojen verilmesidir. Ayrıca postmenapozal kadınlarda overin granuloza hücreli tümörü, genç kadınlarda Stein Leventhal sendromu ve polikistik overde endometrial karsinoma riskini arttırmaktadır. Genç yaşlardaki endometrial karsinoma olguları genellikle Stein Leventhal sendromu ve polikistik over ile ilgili belirtiler gösterirler².

Endometrium karsinomu ile obezite ve diabet gibi metabolik bozukluklar arasında doğrudan bir ilişki bulunduğu saptanmıştır³. Araştırmalar endometrium karsinomu olgularında ortalama vücut ağırlığının kontrollere göre belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Obezite, periferal aromatisasyon artışına yol açarak, sekonder olarak östrojen üretiminin artmasına neden olmaktadır. Obezite sadece bir risk faktörü olmakla kalmayıp prognozu da olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca 45 yaşından genç hastalar için endometrial karsinoma riskini arttırmaktadır⁴.

Serviksin squamöz hücreli karsinomu nedeniyle radyasyon tedavisi gören bazı hastalarda daha sonra endometrial karsinoma geliştiğini saptayan çalışmalar, iyonize radyasyonun endometrial karsinoma için bir başka risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Radyasyon tedavisinden sonra görülen endometrial karsinomanın grade'i ve myometrium katlarındaki yayılım derecesinin yüksek olduğu görülmüştür⁵.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tanı alan 39 olguyu kapsamaktadır. Olguların yaş, doğum ve düşük anamnezleri, adet durumları, hastaneye başvurma nedenleri dokularla birlikte kliniğimize gönderilen biyopsi raporlarından elde edilmiştir. Tümoral dokulara ait preparatlar yeniden gözden geçirilerek histolojik tipi ve grade'i saptanmıştır.

Olguların 20 tanesine hastanemizde total abdominal histerektomi; bilateral salpingooferektomi yapılmış, bu olgularda tümoral dokunun myometrium katlarındaki yayılım derecesi, kan ve lenf damarlarına invazyon, serozal tutulum, serviks, over ve tubalara metastaz bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Ayrıca endometrial karsinoma ile birlikte adenomyozis ve glanduler hiperplazinin bir arada bulunduğu olgular belirlenmiştir.

BULGULAR

39 olguyu kapsayan serimizde hastaların yaşları 38-80 arasında değişmekte olup, çoğu 52-60 yaşları arasında bulunmaktadır. 31 olgu (yaklaşık % 80) 50 yaşın üzerinde sekiz olgu ise 50 yaşın altındadır. Olguların 35 tanesi postmenapozal kanama nedeniyle hastanemize başvurmuştur. Sadece dört olgu pre-

menapozal dönemde olup, bu olguların ikisi hipermenere, ikisi de menometrorajiden yakınmıştır. Olguların altı tanesinde hiç doğum ve düşük hikayesi bulunmamaktadır. Bunların iki tanesi premenapozal dönemdedir. Diğerlerinin biri bir, dokuzu iki, onu üç, dördü dört, dokuzu beş ve daha fazla doğum yapmıştır. Yani 32 olgu iki veya daha fazla doğum yapmıştır.

WHO'nun sınıflamasına göre olguların tümü adenokarsinoma olup 18 tanesi iyi diferansiye, 11 tanesi orta derecede diferansiye, 10 tanesi ise kötü diferansiyedir. İyi diferansiye olanların iki tanesinde skuamöz farklılaşma (adenokantoma), ikisinde müsinöz farklılaşma, yedisinde de papiller yapıların hakim olduğu görülmüştür. Total abdominal histerektomi; bilateral salpingooferektomi yapılan 20 olgunun 18 tanesi iyi diferansiyedir. Bunlardan altı tanesinde myometrium duvarının 1/3 iç kısmına, iki tanesinde 1/3 orta kısmına invazyon olduğu görülmüştür. Yedi olgu orta derece diferansiyedir. Bunların iki tanesinde myometriumun 1/3 iç, dört tanesinde 1/3 orta, bir tanesinde 1/3 dış kısmına invazyon mevcuttur. Üç olgu ise kötü diferansiyedir. Bunların da bir tanesinde myometrium 1/3 orta, iki tanesinde 1/3 orta, iki tanesinde 1/3 dış kısmında invazyon saptanmıştır.

Adenomyozis total abdominal histerektomi; bilateral salpingooferektomi olgularının dört tanesinde görülmüş olup tümünde tümör iyi diferansiyedir ve myometriumun 1/3 iç kısmında invazyon mevcuttur.

Glandüler hiperplazi altı olguda saptanmıştır. Tümü kistik glandüler hiperplazi görünümünde ve tümü iyi diferansiye tümörlerle bir aradadır. Olguların beşi postmenapozal biri ise premenapozal dönemdedir.

Metastaz beş olguda görülmüştür, iki olgu kötü diferansiye, iki olgu orta derecede diferansiye, bir olgu ise iyi diferansiye tümörü olan hastalardadır.

Ayrıca iyi diferansiye tümörlerin bir tanesinin overde granuloza hücreli tümör ile birlikte bulunduğu izlenmiştir.

Olguların elimizde mevcut olan preparatlarında damar içi invazyon ve serozal tutulum saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Endometrial karsinomaların prognozunu etkileyen histolojik özellikler, tümörün tipi ve grade'i, myometrial invazyonun derinliği, lenf ve kan damarlarına invazyon, serozal tutulum, pelvik lenf nodüllerine, adnex ve üst abdomene metastaz bulunup bulunmamasıdır⁶.

Endometrial karsinomaların histolojik sınıflandırılması WHO'ya göre şöyle yapılmıştır. 1) Adeno karsinoma, 2) Clear Cell (mesonephroid) adeno karsinoma, 3) Squamöz Cell karsinoma, 4) Adeno squamöz (mukoepidermoid) karsinoma, 5) İndiferansiye karsinoma.

Endometrial adenokarsinomalar değişik oranlarda papiller yapılar içerebilirler. Ayrıca skuamöz farklılaşma, müsinöz farklılaşma ve epitelde sekresyon

dönemi endometriumdakine benzer değişiklikler gösterebilirler. Adenokarsinomalarda squamöz farklılaşma görüldüğünde "adenoakantoma" olarak tanımlanır. Adenoakantomalar adenokarsinomaların yaklaşık % 25'ini oluşturmakta olup, düşük grade'li ve düşük stage'li olma eğilimi gösterirler^{1,3,7}. Prognozlar diğer tiplere göre daha iyidir. Endometrial squamöz hücreli karsinoma çok ender bir olgu olup, şimdiye dek sadece 23 olgu bildirilmiştir. Ayrıca tanısının yapılması sırasında servixin squamöz hücreli karsinomasının endometriuma yaptığı invazyondan ayırılması gereklidir⁸.

WHO tarafından yapılan sınıflamanın endometrium karsinomalarının bazı özel tümör tiplerini kapsamadığı, bunun da tümör isimlendirilmesinde güçlükler yol açtığı düşünülerek değişik sınıflamalar yapılmıştır. 1986 yılında Creasman tarafından yapılan sınıflamada, WHO'nun yaptığı sınıflamadan farklı olarak¹:

Endometrioid adeno karsinomaların müsinöz ve sekretuar farklılaşma gösteren tipleri "müsinöz karsinoma" ve "sekretuar karsinoma" diye tanımlanarak, endometrioid adeno karsinomanın subtipleri oldukları kabul edilmiştir. Papiller adenokarsinoma endometrioid adeno karsinomanın papiller paterninden ayrı bir olgu olarak kabul edilmiş olup, clear ve non clear tipleri bulunmaktadır¹. Hendrickson ise clear ve nonclear tipleri, uterin papiller seröz karsinoma deyimi altında toplamıştır^{6,9}.

1986 yılında Creasman tarafından yapılan ve 1000 olguyu kapsayan çalışmadan çıkarılan sonuçlara göre, olguların yaklaşık % 61'i, endometrioid adeno karsinoma, % 21'i adenoakantoma, % 4.7'si papiller karsinoma, % 6.9'u mikst adenosquamöz, % 5.7'si clear cell karsinomadır. Endometrioid adeno karsinoma ve adenoakantoma birlikte aynı grup içinde değerlendirildiğinde olguların % 82'sini oluşturmakta olup, bu tiplerin prognozu diğerlerine göre daha iyidir. Adenoakantomanın prognozu endometrioid tiplerle kıyaslandığında ondan biraz daha iyi olduğu gözlenir. Diğer tiplerin tümünün prognozu kötüdür. Papiller, clear cell ve mikst adeno squamöz tipler, Grade I dahi olsalar kötü prognoza sahiptirler. Ayrıca bu üç tümör adenokarsinomaya göre daha yaşlı hastalarda görülmektedirler¹. Başka serilerde histolojik tiplerin görülme sıklıkları değişmekte olup, papiller karsinoma % 4.8, Clear cell karsinoma % 6-3 arasında değişen sayılardadır^{6,7,10}.

Bizim serimizdeki olguların tümü WHO'ya göre adeno karsinoma tipinde olup, iki olguda squamöz farklılaşma mevcuttur (adenoakantoma). Sekiz olguda yüzeysel papiller konfigürasyon ve iki olguda da müsinöz farklılaşma tespit edilmiştir.

Tümör grade'lemede birkaç yöntem bulunmaktadır. FIGO ve WHO benzer şekilde nukleer sitolojiden çok tümörün morfolojik özelliklerini esas alır. Bazı araştırmacılar ise sitolojik ve nukleer grade'i esas almakta olup, bu yöntemin özellikle endometrial biyopsi ve küretaj ile konulan tanılarda ve tümöral dokuda nekroz hakim olduğunda daha geçerli olduğunu savunmaktadırlar^{1,3,7}. Biz tümörleri WHO'nun esas aldığı yöntemle göre iyi diferansiye, orta derecede diferansiye

ve kötü diferansiyel olmak üzere üç grade'e ayırdık. Buna göre olgularımızın 18 tanesi iyi diferansiye, 11 tanesi orta derecede diferansiye, 10 tanesinin ise kötü diferansiye adeno karsinoma olduğunu saptadık.

Myometrial invazyonun derinliği prognozun belirlenmesinde ve postoperatif radyasyonun hesaplanmasında önem taşımaktadır. Myometrial invazyonun derinleşmesi hastanın prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir^{1,3,6,7}. Bizim olgularımızdan, total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi yapılanların sekiz tanesinde 1/3 iç, yedi tanesinde 1/3 orta, üç tanesinde 1/3 dış tabakalara invazyon mevcuttur. İki tanesinde ise myometrial invazyon yoktur. İyi diferansiye tümörler invazyonsuzdur ve genellikle sadece 1/3 iç tabakalara invazedir, kötü diferansiye tümörler ise genellikle orta ve dış tabakalara kadar invazyon göstermektedir.

Endometrial karsinomalar ile adenomyozis bir arada görülebilmektedir. Bu durum invazyon derinliğinin doğru olarak saptanmasını güçleştirebilmektedir. Yapılan bir çalışmada erken dönemde endometrial karsinomalı 20 olgunun sekiz tanesinde adenomyozisin de bulunduğu izlenmiştir. Başka çalışmalarda % 33 ve % 60 gibi değişen oranlarda endometrial karsinoma ile birlikte adenomyozis saptanmıştır. Araştırmacılar, östrojen etkisinin endometrial karsinoma ve adenomyozis için bir stimulan olduğunu ve bu nedenle bu iki olayın sıkça bir arada bulunabileceğini göstermiştir. Ayrıca adenomyozis odaklarında gland epiteline atipi görülmesinin endometrial karsinomanın erken dönemlerinde bile myometrial invazyon görülmesi olasılığını arttıracaklarını düşünmüşlerdir¹¹. Bazı çalışmalarda ise adenomyozis odaklarının malign görünüşlü hücrelerle tutulumunun prognozu değiştirmedigi görülmüştür¹. Bizim olgularımızın dördünde adenomyozis saptanmıştır. Bu olguların tümü iyi diferansiye adenokarsinoma olup, myometrium 1/3 iç kısımlarında invazyon mevcuttur. Adenomyozis odaklarında gland epiteline atipiyeye rastlanılmamıştır.

SONUÇ

Bu çalışmamızda, serimizde bulunan olgular en fazla 52-60 yaşları arasında bulunmaktadır. Kaynaklardaki olgularda endometrial karsinoma için en sık görülme yaşı 58-60 olarak bildirilmiştir. Olgularımızın yaşları kaynaklardaki verilere çok yakın bulunmuştur.

Ovulasyon bozukluğu ve hormonal bozukluklara bağlı sterilite, endometrial karsinoma için bir risk faktörüdür. Bizim olgularımızda elimizdeki klinik bilgilerin yetersiz olması nedeniyle hormonal durumları hakkında fazla bir bilgi edilemediyse de altı olgunun hiç doğum ve düşük hikayesinin bulunmaması, sterilitenin endometrial karsinoma için risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

İyi diferansiye tümörlerde myometrium katlarındaki yayılımın daha az, kötü diferansiye tümörlerde ise daha fazla oluşu ve metastazların bulunması, olguların bir kısmının kistik glandüler hiperplazi ve adenomyozis ile birlikte bulun-

ması kaynaklardaki bilgilere uymaktadır. Histolojik tiplendirme sonunda olguların tümünün adenokarsinoma olduğu görülmüştür. Kaynaklarda ise % 82'i adenokarsinoma olarak saptanmıştır. Bu fark bizim serimizdeki olgu sayısının az olması nedeniyle histolojik tiplerin tümünü görme imkanı bulamayışımızdan olmaktadır. Ayrıca hastalarla ilgili klinik bilgiler yetersiz olduğundan daha önce hormon kullanma, radyasyon, diabet, obesite ve hormonal bozukluklar, total abdominal histerektomi; bilateral salpingooferektomi yapılmayan olgularda overlerde tümör bulunup bulunmadığı öğrenilememiştir. Hastaların tedaviden sonraki yaşam süreleri bilinmediği için tümörün tipi grade'i ve myometrium katlarındaki yayılım derecesinin hastanın yaşam süresi üzerindeki etkileri saptanamamıştır.

Elimizdeki olgu sayısı ve klinik bilgiler, elde ettiğimiz bulgulardan bir sonuca varmak için yetersizdir. Biz gene de kliniğimizde tanı konulan endometrial karsinoma olgularının saptayabildiğimiz özelliklerini toparlayarak, bu konuda yapılacak değerlendirmelere katkısı olabileceği düşüncesiyle huzurlarınıza getirdik.

KAYNAKLAR

1. CREASMAN, W.T.: Endometrial Cancer, Clinical Obstetrics and Gynecology, 13(4); 665-789, 1986.
2. FARHI, D.C., NOSANCHUK, J., SILVERBERG, S.G.: Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age, Obstetrics and Gynecology, Vol 68, N 6: 741-745, 1986.
3. POULSEN, H.E., TAYLOR, C.W.: Histological Typing of Female genital tract tumours, World Health Organization, Geneva, 1975, p. 9-86.
4. HERSHCOPF, R.J., BRADLOW, H.L.: Obesity, diet, endogenous estrogens, and the risk of hormone-sensitive cancer, Am. J. Clin. Nutr. 45: 283-9, 1987.
5. GALLION, H.H.: Endometrial cancer following radiation therapy for cervical cancer Gynecologic Oncology, 27(1): 76-83, 1987.
6. RAMIREZ-GONZALES, C.E., ADAMSONS, K., MANGUAL-VAZGUEZ, T., WALLACH, R.C.: Papillary adeno carcinoma in the endometrium, Obstetrics and Gynecology, 70(2): 212-215, 1987.
7. NOVAK, E.R., WOODRUFF, J.D.: Gynecologic and Obstetric Pathology, Seventh Edition W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1974, p. 190-220.
8. LAURITZEN, A.F., RYE, B., VEST, S.: Primary squamous cell carcinoma of the endometrium Acta. Obstet. Gynec. Scan. 66: 181-182, 1987.
9. CHAMBERS, J.J., MERINO, M., KOHORN, E.I., PESCHEL, R.E., SCHWARTZ, P.E.: Uterine papillary serous carcinoma, Obstetrics and Gynecology 69(1): 109-113, 1987.

10. WEBB, G.A., LAGIOS, M.D.: Clear cell carcinoma of the endometrium, Am. Journal of Obstetrics and Gynecology 156(6): 1486-1491, 1987.
11. HAYATA, T., KAWASHIMA, Y.: Clinicopathologic study of eight cases of uterine body cancers associated with endometriosis interna (uterine adenomyosis), Am. Jour. Obstet. Gynecol., 156(3): 663-8, 1987.

Yard. Doç. Dr. Şahsine TOLUNAY
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
BURSA