

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL KARSİNOMLARIN
HİSTOPATOLOJİK VE NÜKLEER MORFOMETRİK
ÖZELLİKLERİ

Dr. Z. İlke NARLI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN

ZONGULDAK

2012

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL KARSİNOMLARIN
HİSTOPATOLOJİK VE NÜKLEER MORFOMETRİK
ÖZELLİKLERİ

Dr. Z. İlke NARLI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN

ZONGULDAK

2012

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Endometrial Karsinomların Histopatolojik ve Nükleer Morfometrik Özellikleri

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Zübeyde İlke NARLI

Tez Savunma Tarihi: 28/09/2012

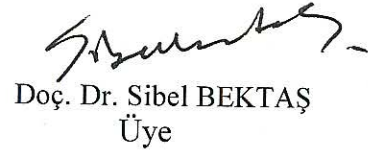
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN



Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR
Jüri Başkanı



Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN
Üye



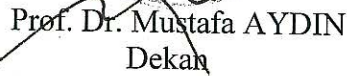
Doç. Dr. Sibel BEKTAŞ
Üye



Doç. Dr. Figen BARUT
Üye



Doç. Dr. Nilüfer ONAK KANDEMİR
Üye



Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecince bana verdikleri emekleri için, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR yanı sıra tüm değerli hocalarıma ve tıp eğitimimin temellerini aldığım Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki hocalarıma çok teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında bana uzun saatlerini ayıran, özveriyle destek olan danışman hocam Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN'e çok teşekkür ederim. Tezimin morfometrik inceleme aşamasındaki desteği için Doç. Dr. Sibel BEKTAŞ'a, istatistiksel yönden değerlendirilmesindeki yardımları için Öğr. Gör. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a, ayrıca yardımlarından dolayı araştırma görevlisi arkadaşlarıma, biricik aileme ve sevgili dostlarıma benim için yaptıkları her şey için çok teşekkür ederim.

Dr. Z. İlke NARLI

2012, ZONGULDAK

ÖZET

Z. İlke NARLI, Endometrial Karsinomların Histopatolojik ve Nükleer Morfometrik Özellikleri, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Tezi. Zonguldak, 2012.

Endometrial karsinom kadın genital sisteminde en sık gözlenen jinekolojik malignitedir. Endometrial karsinomlarda hastalığın seyrini belirleme ve tedavisini planlamada bazı prognostik faktörler tespit edilmiştir. Histolojik grade'leme prognostik faktörler arasında yer alan en önemli parametrelerden birisidir. Histolojik grade'leme için FIGO'nun önerdiği yapısal ve nükleer özelliklerin her ikisini de kombine eden bir sistem kullanılmaktadır. Son yıllarda, yapısal ve nükleer grade belirlenirken subjektif değerlendirmeyi en aza indirmek ve prognozu belirleyen daha objektif faktörler bulabilmek için kantitatif morfometrik ölçümlere dayalı yöntemler denenmektedir. Bu çalışmada, endometrioid tip karsinomların klinik, histopatolojik özellikleri yanı sıra bilgisayar destekli görüntü analiz sistemi kullanılarak tümör hücre nükleuslarının morfometrik ölçümleri değerlendirilmiştir. Nükleer grade, yapısal grade, son histolojik grade ve morfometrik ölçüm sonuçlarının her bir prognostik faktör ve birbirleri ile olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, 2001-2011 yılları arasında, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan 50 adet endometrioid subtipde endometrial karsinom olgusu dahil edilmiştir. Tüm olguların klinik verileri hasta dosyalarından temin edilmiştir. Olgulara ait preparatlar, klinik ve patolojik tanıları bilinmeksizin tekrar incelenmiş ve aynı patolog tarafından prognostik faktörler tekrar belirlenmiştir. Her olgu için karsinom alanlarına ait keskin dış sınırlara sahip 50 hücre nükleusu seçilerek mikroskopik görüntüleri bilgisayara aktarılmış ve görüntü analiz programı ile aynı alanlarda nükleer alan, en uzun çap, en kısa çap, nükleus çevresi otomatik olarak ölçülmüştür. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin iki grup karşılaştırmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Ölçüm değişkenleri arasındaki ilişkiye korelasyon analizi ile bakılmıştır. Olguların nükleer gradeleri ile myometrial invazyon derinliği, servikal invazyon ve lenfovasküler boşluk invazyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Olguların yapısal ve son histolojik grade'leri, skuamöz diferansiyasyon varlığı, myometrial invazyon derinliği ve lenfovasküler boşluk invazyonu ile ilişkili olarak gözlemlenmiştir. MNA (ortalama nükleer alan), ML (ortalama uzun çap) ve MC (ortalama nükleer çevre) değerleri ile olguların yapısal ve son histolojik grade'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. MNA, ML, MC ve MW (ortalama kısa çap) değerleri ile diğer prognostik faktörler ve nükleer grade arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sonuç olarak, zaman alıcı ve pratik olmayan nükleer morfometrik değerlendirmenin subjektif olarak belirlenen nükleer grade'leme sistemine göre üstünlük sağlamadığı ortaya konulmuştur. Ancak, daha geniş olgu serilerinde yapılacak olan ve ek yöntemlerin de kullanıldığı ayrıntılı morfometrik çalışmalar ile farklı sonuçlar elde edilebilir.

Anahtar kelimeler: Endometrioid adenokarsinom, histolojik grade, nükleer morfometri

ABSTRACT

Z. İlke NARLI, Histopathologic and Nuclear Morphometric Characteristics of Endometrial Carcinomas, Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Medical Pathology Thesis, Zonguldak, 2012.

Endometrial carcinoma is the most common gynecologic malignity in female genital system. Some current prognostic factors have been established in determining prognosis and planning treatment in endometrial carcinoma. Histological grading is one of the most important parameters of prognostic factors. In order to grade endometrial tumors histologically, a system recommended by FIGO which combines both structural and nuclear characteristics is used. In the recent years, methods based on quantitative morphometric measurements have been tried in order to minimize subjective assessments in determining histological grade. In this study, clinic, histopathologic characteristics and morphometric tumor cell nuclei measurements of endometrioid carcinoma, acquired by using computer supported image analysis system were assessed. To investigate the relationship between nuclear grade, structural grade, last histologic grade and morphometric measurement results to both each other and every prognostic factor was aimed in the current review. 50 cases diagnosed with endometrioid type endometrial carcinoma at Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Pathology in between 2001-2011 were involved. All clinic data concerning the cases were collected from patient files. The preparations were re-examined without knowing clinic and pathologic diagnosis and every prognostic factor was re-determined by the same pathologist. For every case, 50 cell nuclei with a certain exterior border belonging to carcinoma regions were chosen, microscopic images of which were transferred to computers. After that, the same regions were examined with an image analysis program and nuclear area, the longest diameter, the shortest diameter and nuclear circumference were automatically measured. In two group comparison of normally distributed continuous variables; significance test of the difference between two means was used whereas in two group comparison of non-normally distributed variables Mann-Whitney U test was used. Pearson chi-square and Fischer certain chi-square tests were used to compare categorical variable groups. The relationship between measurement variables was checked with correlation analysis. There was a significant relationship between the nuclear grades and myometrial invasion depth, cervical and lenfovacular invasion, and also between the structural and last histological grades and presence of squamous differentiation, myometrial invasion depth and lenfovacular invasion. There was a statistically significant relationship between the MNA (mean nuclear area), ML (mean length) and MC (mean circumference) and the structural and last histological grade of the cases. We failed to find a significant relationship between the MNA, ML, MC and MW (mean width) and other prognostic factors and nuclear grade. In conclusion, nuclear morphometric assessment was not found to be superior to subjective nuclear grading system. However, considering this system more time consuming and non practical; in larger series with additional and more detailed morphometric studies will reveal different results.

Key words: Endometrioid adenocarcinoma, histologic grade, nuclear morphometry.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ	vii
TABLO DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Endometrial Karsinom	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.2.1. Hormonal stimülasyon	3
2.1.2.2. Yapısal faktörler	4
2.1.2.3. Diyet ile ilişkili faktörler	4
2.1.2.4. Moleküler genetik	5
2.1.3. Endometrial karsinomun klinikopatolojik tipleri	10
2.1.3.1. Tip 1 endometrial karsinom	10
2.1.3.2. Tip 2 endometrial karsinom.....	11
2.1.4. Prekürsör lezyonlar.....	11
2.1.4.1. Endometrial hiperplazi.....	11
2.1.4.2. Endometrial hücresel değişiklikler (metaplaziler).....	14
2.1.4.3. Endometrial intraepitelyal neoplazi	16
2.1.4.4. Endometrial intraepitelyal karsinom.....	17
2.1.5. Histopatolojik sınıflandırma	17
2.1.5.1. Endometrioid karsinom	18
2.1.5.2. Müsinöz karsinom	21
2.1.5.3. Seröz karsinom	21
2.1.5.4. Berrak hücreli karsinom	22
2.1.5.5. Mikst tip karsinomlar.....	22

2.1.5.6. Skuamöz hücreli karsinom	22
2.1.5.7. Transizyonel hücreli karsinom	23
2.1.5.8. Küçük hücreli karsinom.....	23
2.1.5.9. Andiferansiye karsinom.....	23
2.1.6. Klinik özellikler.....	24
2.1.7. Makroskopik özellikler.....	24
2.1.8. İmmünohistokimyasal belirleyiciler	25
2.1.9. Prognostik parametreler.....	26
2.1.10. Prognoz ve tedavi	32
2.2. Nükleer Morfometri	34
2.2.1. Nükleer morfometri kavramı	34
2.2.2. Endometrial karsinomda nükleer morfometri	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması.....	38
3.2. Histomorfolojik Değerlendirme	38
3.3. Nükleer Morfometrik Ölçümler	39
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	39
4. BULGULAR	41
4.1. Klinik, Histopatolojik Bulgular ve İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	41
4.2. Nükleer Morfometrik Bulgular ve İstatistiksel Analiz Sonuçları	50
4.3. Resimler	56
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR	68
8. EKLER.....	79
Ek 1. Çalışmaya Alınan Olguların Listesi	79
Ek 2. Etik Kurul Kararı	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

EIN	Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
ER	Östrojen Reseptörü
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	Gynecologic Oncology Group
MELF	Mikrokistik, Elonge, Fragmante
PI3K	Fosfotidilinositol 3 Kinaz
PIP2	Fosfotidilinositol-(4-5)-Difosfat
PIP3	Fosfotidilinositol -(3-4-5)-Trifosfat
PR	Progesteron Reseptörü
PTEN	Fosfataz ve Tensin Homoloğu
MNA	Ortalama Nükleer Alan
MC	Ortalama Nükleer Çevre
MSI	Mikrosatellit İnstabilitesi
ML	Ortalama Nükleer Uzun Çap
MW	Ortalama Nükleer Kısa Çap
WHO	World Health Organization

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1: Tip 1, tip 2 tümörler ve genetik değişiklikleri	6
Şekil 4.1.1: Endometrioid karsinom olgularının yaşa göre dağılımları.....	41
Şekil 4.1.2: Endometrioid karsinom olgularının tümör boyutlarına göre dağılımları	42
Şekil 4.1.3: Endometrioid karsinom olgularının evrelere göre dağılımları	43
Şekil 4.1.4: Skuamöz diferansiyasyon ile yapısal/son histolojik grade arasındaki ilişki.....	45
Şekil 4.1.5: Myometrial invazyon derinliği ile nükleer grade arasındaki ilişki.....	45
Şekil 4.1.6: Myometrial invazyon derinliği ile yapısal/son histolojik grade arasındaki ilişki	46
Şekil 4.1.7: Servikal invazyon gösteren olguların nükleer grade dağılımı.....	47
Şekil 4.1.8: Lenfovasküler boşluk invazyonu ile nükleer grade arasındaki ilişki.....	47
Şekil 4.1.9: Lenfovasküler boşluk invazyonu ile yapısal/son histolojik grade arasındaki ilişki	48

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1: Tip 1 ve Tip 2 endometrial karsinomlarda gözlenen majör genetik değişiklikler.....	9
Tablo 2.2: Endometrial karsinom tiplerinin klinikopatolojik özellikleri	10
Tablo 2.3: Atipili ve atipisiz hiperplazilerin morfolojik özellikleri	14
Tablo 2.4: Endometrial karsinomların histopatolojik sınıflandırması	18
Tablo 2.5: FIGO 2009 histolojik grade'leme sistemi.....	27
Tablo 2.6: Endometrial karsinomlarda FIGO 2009 evrelemesi	28
Tablo 4.1.1: Olguların prognostik faktörlere göre dağılımları.....	43
Tablo 4.1.2: Yaş ve tümör boyutuna göre olguların histolojik grade dağılımı	44
Tablo 4.1.3: Prognostik faktörler ve nükleer, yapısal/son histolojik grade'ler arasındaki ilişki	49
Tablo 4.1.4: Olguların evrelerine göre histolojik grade dağılımları	50
Tablo 4.2.1: Olguların ortalama nükleer morfometrik ölçüm değerleri.....	50
Tablo 4.2.2: Olguların evrelerine göre ortalama nükleer morfometrik ölçüm değerleri.....	53
Tablo 4.2.3: Prognostik faktörlere göre ortalama nükleer morfometrik ölçüm değerleri.....	54
Tablo 4.2.4: Olguların histolojik grade'lerine göre ortalama nükleer morfometrik ölçüm değerleri.....	55

1. GİRİŞ

Endometrial karsinom, kadın genital sisteminde en sık gözlenen jinekolojik malignitedir (1-3). Tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana gruba ayrılır (2). Tip 1 tümörler, tüm endometrial karsinomların %80'ini oluşturan, iyi-orta derecede diferansiye tümörlerdir. Endometrioid tip karsinomlar, bu grupta en sık gözlenen histolojik tiptir (2). Tip 1 tümörleri tipik olarak obez, hipertansif, diabetik, peri/postmenopozal dönemdeki hastalar oluşturur ve zeminde sıklıkla karşılanmamış östrojen etkisi bulunur (2). Tip 2 tümörler ise oldukça yüksek grade'li tümörler olup, genellikle karşılanmamış östrojen etkisi ile ilişkili değildirler (2). Atipili hiperplazi ile birliktelik göstermeyen, atrofik endometrium zemininde gelişen ve genellikle daha ileri yaşta görülen bu neoplazi grubunda tipik olarak seröz ve berrak hücreli karsinomlar yer alır (2).

Tip 1 endometrial karsinomların prototipi olan endometrioid karsinom için uterin prognostik faktörler; histolojik tip, histolojik grade, myometrial invazyon derinliği, servikal tutulum, lenfovasküler boşluk invazyonu, atipili endometrial hiperplazi varlığı, hormon reseptör durumları, DNA ploidi ve S-faz fraksiyonu olup; adneksiyel yayılım, intraperitoneal metastaz varlığı, pozitif periton sitolojisi ile pelvik ve paraaortik lenf nodlarının tutulumları ekstrauterin prognostik faktörler arasında yer almaktadır (2,4).

Tümörün histolojik tipi yanı sıra histolojik grade'inin belirlenmesi de tedavinin planlanması ve prognozda oldukça önemlidir (2). Histolojik grade'leme, tümörün yapısal ve nükleer özelliklerinin kombinasyonu sonucu oluşturulan FIGO 2009 sistemine göre belirlenmektedir. Yapısal grade, tümör dokusundaki solid patern oranına göre belirlenmektedir; tümörün %5 ve daha azında ise grade 1, %6-50 arasında ise grade 2 ve %50'den fazlasını oluşturuyor ise grade 3 olarak belirlenmektedir. Nükleer grade'leme de ise çeşitli histopatolojik kriterler kullanılmaktadır. Küçük, oval, ince kromatin paternine sahip, uniform nükleuslu, belirgin olmayan nükleollü, düşük mitotik aktiviteli tümörler nükleer grade 1, düzensiz dış sınırlara sahip, kaba kromatin paternine sahip, makronükleol içeren, oldukça pleomorfik özellikte ve çok sayıda anormal mitozla sahip tümörler nükleer grade 3 ve bu iki grup arasında özellikler sergileyen tümörler nükleer grade 2 olarak

kabul edilmektedir (2). Yapısal grade 1 ve 2 olan tümörler, belirgin nükleer atipi (nükleer grade 3) içeriyorlar ise, son histolojik grade bir grade artırılarak belirlenir (2). Endometrioid karsinomlar için yapısal olarak grade 1 özellik gösterip, nükleer grade 3 olan atipi içermesi olağan bir bulgu değildir. Böyle bir durumda seröz karsinom olasılığı akla gelmelidir ve buna yönelik ayırıcı tanı yapılmalıdır (2).

Tanımlanan nükleer histopatolojik özelliklere göre grade'leme yapılması gözlemciler arası değişkenlik gösterebilecek subjektif bir yöntemdir (2). Görüntü analizi olarak adlandırdığımız yöntemlerin temel amacı patolojik incelemelere objektiflik getirmektir ve bu amaçla mikroskopta elde edilen görüntü bir video kamera aracılığı ile dijital ortama aktarılmaktadır (5). Morfometri olarak adlandırılan bu çalışmalarda nükleer çevre, en uzun ve en kısa çap, nükleer alan gibi parametreler ve bu parametrelerin birbirine oranları ile elde edilen ölçümler konu edilmektedir (5).

Literatürde endometriumun preneoplastik lezyonları ve karsinomlarında nükleer morfometrik ölçümleri değerlendiren ve prognostik faktör olarak etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (6-10).

Bu çalışmada, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan endometrioid tip endometrial karsinom olgularının nükleer, yapısal ve son histolojik grade'leri, myometrial invazyon derinliği, servikal, over, tuba uterina, lenf nodu tutulumları, lenfovasküler boşluk ve nöral invazyonları, cerrahi ve patolojik evre gibi prognostik parametrelerini tekrar gözden geçirmeyi; bilgisayar destekli görüntü analiz sistemi kullanarak tümör hücre nükleuslarının morfometrik özelliklerini analiz etmeyi; bu tümörlerin histopatolojik ve nükleer morfometrik özelliklerini değerlendirmeyi ve bu parametrelerin birbirleri ile olan ilişkilerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometrial Karsinom

2.1.1. Epidemiyoloji

Endometrial karsinom kadın genital sisteminde görülen en yaygın malignitedir (3). İnsidansı dünya genelinde çeşitlilik göstermekle birlikte, Kuzey Amerika ve Avrupa'da az gelişmiş ülkelere göre 10 kat daha sıktır (11). Bu bölgelerde meme, akciğer ve kolorektal karsinomlardan sonra dördüncü en sık gözlenen kanser tipidir (11).

2.1.2. Etiyoloji

2.1.2.1. Hormonal stimülasyon

Östrojen, normal endometrial glandlarda ve stromada proliferasyona neden olan bir hormondur. Endometrial hiperplazi ve karsinomlar için risk faktörlerinin pek çoğunda endojen ya da eksojen olarak östrojen seviyelerini yükselten durumları görmek şaşırtıcı değildir (12).

Hormon replasman tedavisi, obezite, anovulatuvar sikluslar, östrojen sekrete eden tümörler gibi progesteron tarafından karşılanmamış östrojen maruziyetini artıran herhangi bir durum, endometrial karsinom riskini de artırır. Buna karşılık östrojen maruziyetini azaltan ya da progesteron seviyelerini arttıran faktörler (oral kontraseptif kullanımı, sigara v.b.) endometrial karsinoma karşı koruyucu etki gösterirler (13). İki yıldan daha uzun süre boyunca karşılanmamış östrojen tedavisine maruz kalan kadınlarda endometrial kanser için 2-3 kat artmış risk söz konusu olup, östrojene ek olarak progesteron kullanılan kadınlarda karsinom riskinde artış olmadığı gösterilmiştir (4). Kapsamlı çalışmalarda en az bir yıl boyunca oral kontraseptif kullanımının endometrial karsinom riskini %50 oranında düşürdüğü ve oral kontraseptif kullanımını bıraktıktan sonra ise bu korumanın 15 yıl daha devam ettiği gösterilmiştir (4).

Polikistik over sendromu, kadınlarda gözlenen en yaygın endokrinopati olup, reproduktif yaştaki kadınların %5-10'unu etkilemektedir (13). Polikistik over sendromu ve endometrial adenokarsinom arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmekte olup, bu durumun progesteron ile karşılanmamış östrojen sekresyonuna neden olan uzamış anovulatuvar sikluslar ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (13). Dolayısıyla polikistik over sendromu olan kadınlar endometrial karsinom gelişimi için yüksek risk altındadırlar (13).

Tamoksifen, nonsteroid yapıda selektif bir östrojen reseptör modülatörüdür. Spesifitesi bölgeye göre değişmekte olup, agonistik ve antagonistik etki gösterebilir (12). Memede anti-östrojenik etki gösterirken, endometriumda zayıf östrojenik etkisi olduğu bilinmektedir (14). Literatürde tamoksifen tedavisi alan meme kanserli kadınlarda yapılan çalışmalarda, kullanılan tamoksifenin dozu ve süresine bağlı olarak endometrial karsinom riskinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (12,15).

2.1.2.2. Yapısal faktörler

Obezite, endometrium karsinomu için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür (16). Bu risk, adipöz dokuda androjenlerin östrojene aromatzasyonu ile periferik östrojen seviyesinin artması ve yanı sıra seks hormonu bağlayan globulinin obez kadınlardaki düşük konsantrasyonu ile açıklanabilir (4).

Endometrium karsinomu için diğer risk faktörleri, erken menarş, geç menapoz ve nulliparitedir (12,13). Bu durumlarda, karşılanmamış östrojen etkisi meydana getiren kronik anovulasyonlar ile seyreden infertilite söz konusudur (4). Gebeliğin koruyucu etkisi ise ilk full-term gebelikle sınırlıdır; abortuslar ve doğum sayısının artması endometrial karsinom gelişim riskini etkilemez (4).

2.1.2.3. Diyet ile ilişkili faktörler

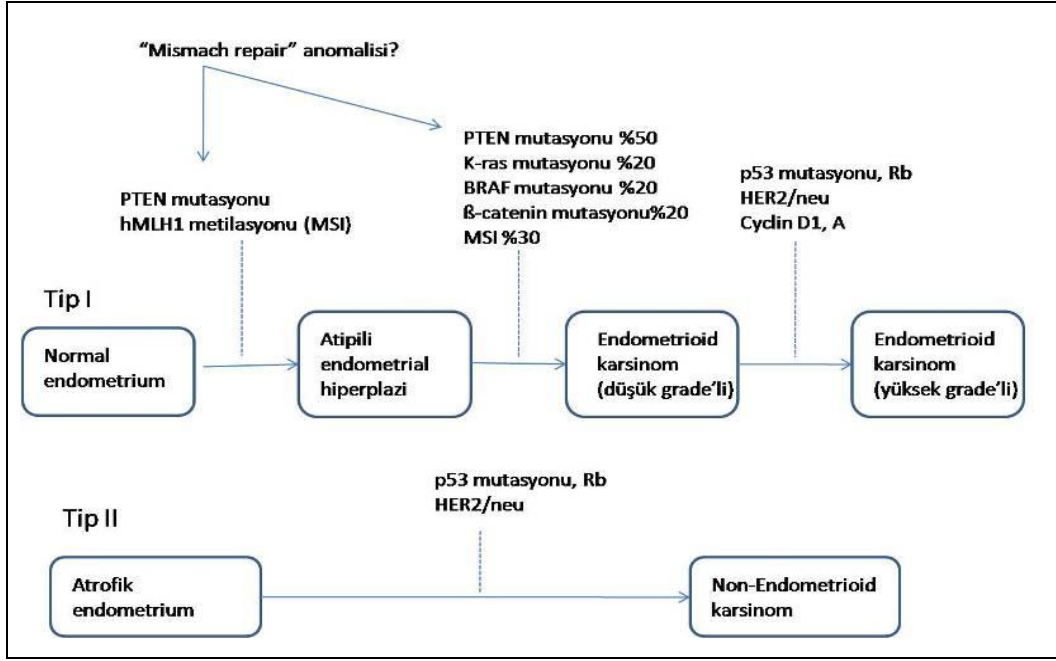
Endometrial karsinom gelişiminde rolü olduğu düşünülen diyet ile ilişkili faktörlerin başında artmış total kalori ve protein alımı, et, süt, yumurta, sıvı ve katı yağ tüketimi gelmektedir. Fiziksel egzersizin ve enerji tüketiminin azlığı ile ilişkili sedanter yaşam biçimi, obezitenin en önemli belirleyicileri olup, endometrium karsinomu için kanıtlanmış birer risk faktörüdür (4). Vücut ağırlığından bağımsız olarak tek başına

fiziksel aktivite uygulamasının endometrial karsinom riskini düşürdüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4).

2.1.2.4. Moleküler genetik

Endometrial kanserlerin çoğu sporadik olarak gelişim göstermekle birlikte, daha az bir kısmında herediter zeminden bahsedilebilir. 55 yaşından önce endometrial kanser tanısı alan hastaların %5'inde herediter geçiş mevcut olup, bu bireyler endometrial kanser için aile öyküsüne sahiptir (17).

Histopatolojik alt tiplerine göre değerlendirildiğinde tip 1 ve tip 2 endometrial karsinomlar arasında genetik özelliklerin farklılık gösterdiği dikkati çekmektedir (Şekil 2.1) (18). Tip 1 tümör gelişiminde genelde endometrial hiperplazi varlığı tanımlanırken, tip 2 tümör gelişiminde endometrial atrofi bulunmaktadır (4). K-ras onkogeni, PTEN tümör süpresör geni, β -katenin genindeki mutasyonlar, DNA “mismatch repair” sistemindeki gen defektleri ve diploid karyotip varlığı tip 1 karsinomlar ile ilişkili iken; p53 ve c-erb-B2 (her-2/neu) mutasyonları tip 2 karsinomlar ile ilişkilidir ve bunların birçoğu non-diploiddir (Tablo 2.1) (11,17). Ancak p53 mutasyonu tip 1 tümörlerin geç dönemlerinde de gözlenebilir (18). Mikst tümör patogenezinde de genetik mutasyonlar önemli bir yer tutmaktadır; p53 mutasyonu yoluyla tip 1 tümörlerin tip 2 tümörlere ilerleyebilecekleri gösterilmiştir (15).



Şekil 2.1: Tip 1, tip 2 tümörler ve genetik değişiklikleri (18)

Tip 1 Tümörlerde sık görülen mutasyonlar

PTEN mutasyonu

PTEN (fosfataz ve tensin homoloğu) 10. kromozom (10q23.3) üzerinde yerleşimli, tirozin kinaz fonksiyonu gösteren bir proteini kodlayan tümör süpresör gendir (17-20). Bu protein hem lipid ve hem de protein fosfataz aktivitesine sahiptir (17). PTEN, fosfotidilinositol (3-4-5)-trifosfat (PIP3) üzerinden, hücre sinyal transdüksiyon yollarını düzenler. PIP3, büyüme faktörlerinin hücre yüzeyine bağlanmasından sonra üretilen bir ikincil mesajcı olup, hücre büyümesini ve apoptozu düzenleyen sinyal transdüksiyon yollarında bulunur (4,19). PTEN proteini, lipid fosfataz aktivitesi ile PIP3'ün D3 pozisyonundan bir fosfatı koparır ve fosfotidilinositol-(4-5)-difosfat (PIP2) oluşumuna yol açar (20). Bu yol ile fosfotidilinositol 3 kinaz (PI3K) olarak adlandırılan protein kompleksinin aktivitesini azaltır (20). PTEN'deki inaktive edici mutasyonlar sonucunda PIP3 seviyeleri artar. PIP3, AKT'nin fosforilasyonunu yapan molekülleri aktive eder. AKT, hücre proliferasyonu, hücre büyümesi ve apoptozu de içeren pek çok yolda ana düzenleyicidir. PTEN mutasyonları PI3K'nın sürekli aktive olması ile sonuçlanır. Bu yolla apoptoz engellenir ve kontrolsüz hücre büyümesi başlar (17,18)

Atipili ve atipisiz hiperplazilerin %20-48'inde PTEN mutasyonunun gözlenmesi, PTEN gen inaktivasyonunun endometrioid karsinom patogeneğinde erken dönemde önemi olduğunu düşündürmektedir. Deneysel hayvan modellerinde PTEN genindeki 'germline' heterozigot delesyonların büyük oranda endometrial atipili hiperplazi gelişimine yol açtığı ve bunların %20'sinin karsinoma ilerlediği gösterilmiştir. Bu bulgu PTEN'in tümörögenizde erken dönemde rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (4).

p53 mutasyonu

p53 mutasyonları tüm endometrioid karsinomların %10'unda gözlenir. Tip 1 tümörlerin prekürsör lezyonu olan atipili endometrial hiperplazilerde çok nadirdir (21). Tümör grade'ine göre değerlendirildiğinde grade 3 tümörlerin yaklaşık %50'sinde p53 mutasyonları gözlenirken, grade 1 ve grade 2 endometrioid karsinomlarda çok daha az gözlenir (18,19,21). Bu bulgu tip 1 tümör gelişiminde p53 mutasyonunun -seröz tümörlerin aksine- geç moleküler bir olay olduğunu desteklemektedir (19). Endometrioid karsinomlarda p53 mutasyonu başlangıç aşamasından çok progresyon aşamasında etkilidir (4).

Mikrosatellit instabilitesi

Mikrosatellit instabilitesi (MSI), endometrioid karsinomda ve alt tiplerinde görülen bir diğer önemli genetik değişikliktir ve olguların %20-45'inde gözlenir (17). MSI, ilk kez herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu olan hastalarda tespit edilmiştir ve bu sendroma sahip kadınlarda endometrial kanser en sık görülen ikinci tümör tipidir. MSI, sporadik endometrial kanserlerinin %25'inde tespit edilmiştir (22). Sporadik olgulardaki MSI'nin en sık sebebi hMLH1 "mismatch repair" geninin promotor bölgesinin inaktive olmasıdır (17,18,22). Bunu diğer iki "mismatch repair" geni olan MSH2 ve MSH6'nın ekspresyon kaybı takip eder (17,18).

MSI varlığı PTEN mutasyonu, p53 ekspresyon kaybı ve iyi klinik seyir ile ilişkilidir (17). MSI gözlenen olgularda beş yıllık sağkalım oranı %77 iken, MSI olmayanlarda %48 olarak bildirilmiştir (17).

K-ras mutasyonu

K-ras genindeki mutasyonlar endometrioid karsinomların %20-30'unda tespit edilmiştir (18). K-ras gen mutasyonlarının kompleks atipili endometrial hiperplazilerde de saptanması bu mutasyonların endometrioid karsinom gelişiminde erken rolü olduğunu düşündürmektedir (4,22).

β -katenin

Endometrioid karsinomların %15-20'sinde β -katenin proteinini kodlayan CTNNB1 geninde mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu mutasyonun endometrial karsinomda gözlenen skuamöz diferansiyasyon ile yakın ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4,22).

Tip 2 tümörlerde sık görülen mutasyonlar

p53 mutasyonu

Tip 2 karsinomun prototipi olan seröz karsinom olgularının önemli bir kısmında (%90) yalnızca p53 tümör süpresör gen mutasyonu tespit edilmiştir. Seröz karsinomun prekürsör lezyonu olan endometrial intraepitelyal karsinomların ise yaklaşık %75'inde p53 mutasyonu gözlenmiştir. Bu durum p53 mutasyonlarının bu agresif tümör tipinde erken tümör gelişimindeki rolüne işaret etmekte; bu mutasyonların atrofik endometriumun seröz karsinomun intraepitelyal formuna dönüşümü aşamasında görev aldığını düşündürmektedir (4).

Seröz tümörlerin %71-85'inde ve seröz tümörlerin prekürsör lezyonu olarak kabul edilen endometrial intraepitelyal karsinomlarda p53 immünohistokimyası ile pozitif reaksiyon elde edilir (21). Tip 1 endometrial karsinomlarda ise p53 ile immünohistokimyasal reaksiyon çok daha az yaygındır (%16-40) (21). p53'ün erken inaktivasyonu seröz karsinom patogenezinde agresif tümör davranışının sebebi olabilir. Morfolojinin yardımcı olmadığı olgularda endometrioid tip ile seröz tip ayırımında p53 immünohistokimyasının uygulanması faydalı olacaktır (22).

Diğerleri

MSI, K-ras ve PTEN mutasyonları, seröz karsinomlarda endometrioid karsinoma göre son derece nadir gözlenir (17). p16 inaktivasyonu ve HER2/neu

overekspresyonu gibi diğer genetik değişiklikler de seröz karsinomlarda endometrioid karsinomların aksine daha sık meydana gelir (17,18).

Hereditör nonpolipozis kolorektal karsinom (Lynch sendromu)

Lynch sendromu, DNA “mismatch repair” genlerinden birinde meydana gelen ‘germline’ mutasyonlar sonucu oluşan otozomal dominant bir hastalıktır (15). Kolorektal, endometrium, over, ince barsak, üreter ve renal pelvis gibi bölgeleri içeren pek çok kanser gelişimi ile ilişkilidir (15). Endometrium karsinomu, Lynch sendromlu kadınlardaki en yaygın ekstrakolonik malignite olup, bu grup hastalarda oluşan endometrium karsinomları, genç yaşlarda ortaya çıkan, histolojik olarak müsinöz ya da endometrioid tipe sahip tip 1 karsinomlardır (17). Bu sendroma sahip kadınların %40-60’ı hayatları boyunca endometrial karsinom gelişim riski altındadır (15).

Cowden sendromu

Cowden sendromu, PTEN tümör süpresör genindeki mutasyonlar ile ortaya çıkan diğer bir otozomal dominant hastalıktır (4). Bu hastalar bir grup benign tümör yanı sıra meme, tiroid ve endometrial malignitelerin gelişimi için artmış risk taşır ve bu gruptaki kadınlar da tüm hayatları boyunca endometrial karsinom geliştirme riski %5-10 arasındadır (4).

Tablo 2.1: Tip 1 ve Tip 2 endometrial karsinomlarda gözlenen majör genetik değişiklikler (17)

Genetik Değişiklikler	Endometrial Karsinom	
	Tip 1	Tip 2
MSI	%20-45	%0-5
K-ras	%10-30	%0-5
β-Katenin	%20	%0-5
p53	%10-20	%90
HER2/neu	%10-30	%45-80
p16	%10	%40
E-Kaderin	%10-20	%80-90
PTEN	%50-80	%10

2.1.3. Endometrial karsinomun klinikopatolojik tipleri

Endometrial karsinom, klinikopatolojik ve moleküler genetik özelliklerine göre tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana sınıfa ayrılır (4). Bu iki grup haricinde iki veya daha fazla subtipin birleşmesi ile oluşan mikst karsinomlar da mevcuttur (4). Mikst karsinomlarda seröz ve berrak hücreli komponentlerin dışındaki diğer tümör tiplerinin kombinasyonlarının klinik öneminin çok az olduğu ya da olmadığı düşünülmektedir (4) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Endometrial karsinom tiplerinin klinikopatolojik özellikleri (17)

	Endometrial Karsinom	
Klinikopatolojik Özellikler	Tip 1	Tip 2
İnsidans	%80	<%20
Yaş	Pre-perimenopozal	60 yaş üstü
Histoloji	Endometrioid	Seröz, berrak hücreli
Hücre diferansiyasyonu	Düşük dereceli	Yüksek dereceli
Prekürsör lezyonlar	Endometrial hiperplazi	Endometrial atrofi
Östrojen maruziyeti	İlişkili	İlişkisiz
Klinik seyir	İyi	Agresif

2.1.3.1. Tip 1 endometrial karsinom

Tip 1 karsinomlar, tüm endometrial karsinomların %80-85'ini oluşturur (2). Bu gruptaki hastaları genelde obez, diyabetik, hipertansif, pre/perimenopozal kadınlar oluşturur (2,23). Tip 1 karsinomlar, östrojen ilişkili tümörler olup, östrojene maruziyeti artıran ve benzer şekilde progesteron seviyelerini düşüren faktörler tip 1 endometrial karsinom gelişim riskini de artırır (23,24). Obezite, östrojen replasman tedavisi, nulliparite, östrojen sekrete eden tümörler ve polikistik over sendromu varlığı en önemli risk faktörleridir (23). Tip 1 karsinomun birçoğu kompleks atipili hiperplazi zemininde meydana gelir (25). Tip 1 tümörler genellikle iyi diferansiye, yüzeyel invaziv, progesteron tedavisine duyarlı, iyi prognozlu tümörlerdir (12). Skuamöz diferansiyasyonu olsun ya da olmasın endometrioid karsinomlar ve musinöz adenokarsinomlar bu grupta yer alırlar (12).

Tip 1 endometrial karsinomlarda PTEN ve K-Ras mutasyonları ve MSI, karsinogenezin erken döneminde tespit edilen mutasyonlardır (19). Erken evre iyi diferansiye endometrioid adenokarsinomlar ve endometrial hiperplaziler genellikle seks steroid reseptörlerine sahip olup, p53 aşırı ekspresyonu göstermezler (26). p53 aşırı ekspresyonu, endometrioid karsinogenezde geç moleküler bir olay olarak tanımlanmaktadır (26).

2.1.3.2. Tip 2 endometrial karsinom

Tip 2 karsinomlar, endometrial karsinomların %10-20'sini oluştururlar (17). Bu gruptaki tümörler östrojen maruziyeti ile ilişkisizdir ve atrofik endometrium zemininden gelişirler (17). Östrojen ya da progesteron ekspresyonları bu tümörlerde ya zayıftır ya da yoktur (17). Tip 2 tümörler genelde tip 1 tümörlerin gözlenme yaşından yaklaşık 5-10 yıl sonra ortaya çıkar (17). Bu tümörler tipik olarak yüksek grade'li olup, derin myometrial invazyon gösterir (24).

Tip 2 tümörler, morfolojik olarak nonendometrioid histolojidedir. Sıklıkla seröz, daha az sıklıkla berrak hücreli ve nadiren de küçük hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlar bu grup içinde yer alır (18). Seröz karsinomlar ve pek çok berrak hücreli karsinom, bu tümörlerin prekürsör lezyonu olarak kabul edilen endometrial intraepitelyal karsinom ile ilişkidir (17,18,25). Tip 2 tümörler agresif klinik seyirli ve kötü prognozlu tümörlerdir (17).

Seröz karsinomlarda p16 inaktivasyonu ve HER2/neu aşırı ekspresyonu sık olarak gözlenir (18). Postmenopozal atrofik endometriumdan gelişen seröz ve berrak hücreli karsinomlar seks steroid reseptörleri içermezler ve genellikle p53 aşırı ekspresyonu gösterirler (26). Seröz ve berrak hücreli karsinomların prekürsör lezyonu olarak kabul edilen endometrial intraepitelyal karsinomların %80'inde de p53 mutasyonu gözlenir (18).

2.1.4. Prekürsör lezyonlar

2.1.4.1. Endometrial hiperplazi

Endometrial hiperplazi, değişik boyutlardaki endometrial glandların düzensiz şekilde dağılımı ile sonuçlanan noninvaziv bir proliferasyondur (27). Endometrial

hiperplaziler anovulatuvar siklulara sahip perimenopozal kadınlarda ve yanı sıra eksojen östrojen kullanımı ve/veya endojen olarak östrojen seviyeleri artışına maruz kalan postmenopozal kadınlarda sık olarak gözlenir (28). Reprodüktif dönemlerde ise polikistik over sendromu ile ilişkili kronik anovulasyon varlığı hiperplazi gelişimi için zemin hazırlar (29).

WHO ve ISGYP (International Society of Gynecologic Pathologists) endometrial hiperplazileri sitolojik atipilerinin olup olmamasına göre başlıca iki grupta incelemektedir. Glandüler kompleksite derecesi atipiden sonra ikinci derecede önemli kriter olup, glandlardaki kalabalıklaşmanın ve düzensizliğin derecesine göre basit ve kompleks olmak üzere iki gruba daha ayrılır (28).

- Atipisiz Hiperplaziler
 - Basit Atipisiz Hiperplazi
 - Kompleks Atipisiz Hiperplazi
- Atipili Hiperplaziler
 - Basit Atipili Hiperplazi
 - Kompleks Atipili Hiperplazi

Basit atipisiz hiperplazi

Geçmişte kistik hiperplazi olarak adlandırılan bu grupta, gland stroma oranında dengeli bir artış söz konusu olup; bol stroma ile ayrılmış, kistik görünümlü, değişen derecelerde düzensiz dallanmalar ve kıvrıntılar içeren proliferatif glandlar gözlenir (27,29). Gland epitelleri sitolojik olarak proliferatif endometriuma benzer ve psödostratifikasyon gösterir (27-29). Epitel hücreleri oval nükleuslu, belirgin nükleol içermeyen, dağınık kromatin paternine sahip hücrelerdir. Mitoz ve apoptotik cisimler sıktır. Stromaları selüler görünümde olup, kan damarları dilate ve sıklıkla trombozedir (29). Glandlarda olduğu gibi stromada da mitotik aktivite gözlenebilir (Tablo 2.3) (28).

Kompleks atipisiz hiperplazi

Kompleks hiperplazi, basit hiperplaziye göre daha fazla kalabalıklaşmış gland bulundurur (28). İç ve dış kıvrıntılı, yapısal kompleksitesi oldukça artmış ve birbirleri ile yakın ilişkili, sırt sırta vermiş glandlar içerir (28). Aralarında küçük bir

miktar stroma her zaman vardır (28). Kompleks hiperplazide gland epitelleri sitolojik olarak basit hiperplazide görülene benzeyen psödostratifikasyon gösteren, oval nükleuslu, küçük ve belirsiz nükleollü, değişik derecelerde mitotik aktivite içeren hücreler ile döşelidir (28).

Basit atipili hiperplazi

Endometrial hiperplazilerin çok nadir görülen bir tipidir. Basit hiperplazinin yapısal özelliklerini içermekle birlikte, sitolojik olarak atipi kriterlerini de bulundurur (29). Atipi tanısı spesifik nükleer özelliklere dayanılarak verilir ve sıklıkla gerçek stratifikasyon eşlik eder. Hücre nükleusları genişlemiş ve yuvarlaktır; nükleol belirgindir ve nükleer membran düzensizdir. Kromatin dağılımı düzensiz olup, bazen belirgin veziküler görünüme sebep olacak şekilde nükleer membran boyunca dağılmış olabilir. Veziküler görünüm endometrial atipi için son derece karakteristiktir (27).

Kompleks atipili hiperplazi

Kompleks atipili hiperplazide birbirleri ile yakın ilişkili, şekil ve boyut olarak son derece düzensiz, kompleks yapılanmalar içeren glandlar gözlenir. Sırt sırta vermiş glandüler görünümlerine rağmen, her gland onu bitişik olduğu glanddan ayıran ince bir stroma ile çevrilidir. Bazen fibrovasküler kor olmadan lümene doğru papiller dallanmalar ve tomurcuklanmalar gözlenebilir (28).

Endometrial hiperplazinin endometrioid karsinoma progresyon riskini belirleyen kriter sitolojik atipinin varlığıdır (27,30). Atipisiz (basit/kompleks) hiperplaziler genellikle kendi kendini sınırlayan lezyonlar olup, geri dönüşlü olabilir (28). Atipili hiperplaziler adenokarsinom gelişimi için yüksek risk taşırlar (28). Tedavi edilmemiş atipisiz basit ya da kompleks hiperplazilerin %80'i regrese olur ve karsinoma progresyon riskleri çok düşüktür (28). Bu oran, basit atipisiz hiperplazi için %1, kompleks atipisiz hiperplazi için %3'tür (28). Atipili hiperplazilerin de yaklaşık %60'ı regrese olur (28). Ancak atipisiz hiperplaziler ile karşılaştırınca karsinoma progresyon oranları anlamlı ölçüde yüksektir ve bu oran atipili basit hiperplazi için %8, atipili kompleks hiperplazi için %29'dur (28).

Tablo 2.3: Atipili ve atipisiz hiperplazilerin morfolojik özellikleri (28)

Hiperplazinin Morfolojik Özellikleri	
Atipisiz Hiperplaziler	Atipili Hiperplaziler
Nükleus Psödostratifiye Düzgün konturlu Oval, sigara şekilli Uniform dağılmış kromatin Küçük, belirsiz nükleol Değişken miktarlarda mitoz	Nükleus Stratifiye Polarite kaybı Genişlemiş, yuvarlak, irregüler şekilli Kaba kromatin, veziküler görünüm Belirgin nükleol Değişken miktarlarda mitoz
Sitoplazma Değişken, amfofilik	Sitoplazma Eozinofilik
Glandlar İrregüler Değişik boyutlar Bazıları dilate İç ve dış kıvrıntılı, dallanmış	Glandlar İrregüler Değişik boyutlar Bazıları dilate

2.1.4.2. Endometrial hücresel değişiklikler (metaplaziler)

Metaplazi terimi, hücrelerin bir organda normalde bulunmayan bir hücre tipine değişim göstermesidir (28). Endometrial metaplazilerin birçoğu, kadın genital sisteminde histolojik olarak normalde de bulunan hücrelere diferansiye olmalarından dolayı, gerçek metaplazi olarak adlandırılmaz. Bu nedenle ‘endometrial metaplazi’ terimi yerine genelde ‘endometrial hücresel değişiklik’ terimi tercih edilmektedir (28).

Endometrial hücresel değişiklikler, benign lezyonlardan karsinoma kadar değişebilen durumlar ile birlikte bulunabilir (29,31). Bu değişikliklerin hiperplaziler ve karsinomlar ile ilişkili olarak gözlenmeleri zeminde kronik östrojen etkisini düşündürmektedir (28).

Skuamöz değişiklik (metaplazi)

Bu metaplazi, endometrial adenokarsinomdan çeşitli reaktif durumlara (kronik endometrit, rahim içi araç kullanımı, travmalar vb.) kadar değişebilen geniş bir spektrumda pek çok durum ile ilişkili olarak gözlenebilir. Histopatolojik olarak iyi sınırlı, geniş eozinofilik sitoplazmalı skuamöz hücrelerden oluşur. Küçük kümeler oluşturan nonkeratinize formu ‘morül’ olarak adlandırılır. Skuamöz morüller

endometriumda normalde tek başlarına bulunabilseler de sıklıkla hiperplaziden karsinoma kadar değişen glandüler kalabalıklaşma ve kompleksite ile ilişkilidirler (29). İzole olarak skuamöz morülün gözleendiği olguların çoğunun takiplerinde %5’den daha az oranda adenokarsinom geliştirme riskine sahip oldukları gözlenmiş olup, glandüler kalabalıklaşma ile birlikte gözlenenlerin ise %14 gibi daha yüksek oranlarda karsinom ile ilişkili oldukları tespit edilmiştir (29).

Silyalı hücre değişikliği (tubal metaplazi)

Silyalı hücreler, proliferatif faz boyunca endometriumun yüzeyinde ve kadın genital sisteminin değişik lokalizasyonlarında bulunur. Silyalı hücre değişikliği epitel hücrelerinin fallopian tüplerindeki epitele benzemesinden dolayı tubal metaplazi olarak da adlandırılır (4). Belirgin tubal metaplazi anovulatuvar endometrium ve hormon replasman tedavisi ile ilişkilidir ve bu durum sıklıkla hiperplaziler ile birlikte gözlenir (29).

Eozinofilik değişiklik

Eozinofilik hücreler, endometrial stromal yıkım ya da inflamasyon ile ilişkili olup, özellikle atipili hiperplaziler başta olmak üzere tüm hiperplaziler ile birlikte gözlenebilir. Lezyonda karakteristik olarak gland ve yüzey epitelinde sinsityum oluşturan, eozinofilik karakterde hücreler gözleendiği için ‘eozinofilik sinsityal değişiklik’ terimi tercih edilmektedir (4,32). Papiller yapılar bağ dokusu desteğini kaybederek ‘yüzeyel/papiller sinsityal değişiklik’ ya da ‘papiller metaplazi’ olarak adlandırılan, polimorfonükleer lökositler ile dolu küçük kistik alanlar oluşturabilir (4).

Sekretuvar (berrak hücreli ve kabara çivisi görünümlü) değişiklik

Sekretuvar değişiklik, erken sekretuvar endometriumun glandüler hücrelerine benzer şekilde subnükleer ya da supranükleer vakuoller içeren berrak, glikojenize sitoplazmalı kolumnar hücrelerden oluşur. Nonneoplastik proliferatif endometriumda görülebilmelerine rağmen, sıklıkla hiperplazi ya da karsinom ile ilişkilidir (4). Nadiren bu hücreler Arias-Stella reaksiyonuna benzer şekilde kabara çivisi görünümünde de olabilir (4).

Müsinöz değişiklik

Müsinöz değişiklik, diğer sitoplazmik değişiklikler kadar yaygın olmamakla birlikte, atipili hiperplazi veya karsinom ile sıklıkla ilişkilidir (28). Normal endoservikal glandüler hücrelere benzer özellikte belirgin müsinöz sitoplazma içeren basit ve kompleks formlarda gözlenebilir (4,28,33). Müsinöz epitelin goblet hücreleri içermesi halinde bu değişiklik intestinal metaplazi olarak adlandırılır (4,28).

2.1.4.3. Endometrial intraepitelyal neoplazi

WHO'nun endometrial proliferatif lezyonları sınıflandırmasına endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) sistemi bir alternatif metod olarak kullanılmaktadır. Ancak preneoplastik bir lezyon için neoplazi kelimesinin kullanılması, bu sistem için en önemli dezavantaj olarak gözlenmektedir (29).

EIN sistemi temel olarak morfolojik, morfometrik, moleküler, genetik ve prognostik parametrelere dayanmaktadır (29). Bu yaklaşıma göre, gerçek prekanseröz lezyonlar, normal siklustaki endometrial glandların artışına neden olan mutasyonlara bağlı olarak gelişen monoklonal proliferasyonlardır (29). Morfometrik analizler, bu lezyonların yapısal özelliklerinin (glandüler kalabalıklaşma gibi) sitolojik özellikler (nükleer atipi gibi) kadar önemli bir tanısal kriter olduğunu düşündürmektedir (29).

EIN'in temelini morfoloji yanı sıra morfometrik olarak elde edilen endometrial 'D-skoru'nun korelasyonu oluşturur (34,35). D-skoru, endometrial kanser riskini tahmin etmek için sensitif ve spesifik bir metod olup; yapısal glandüler değişiklikler (stromanın volüm oranı ve glandların dış yüzey yoğunluğu) ve nükleer boyut değişikliklerinin (en kısa nükleer çapın standart sapması) ölçümleri ile elde edilmektedir. EIN tanısında, D-skoru yanı sıra gland oranının stromadan fazla olması (stromanın volüm oranının %55'in altında olması), yapısal olarak kalabalıklaşma gösteren odağın sitolojik özelliklerinin diğer alanlardan farklılık göstermesi ve lezyonun maksimum lineer uzunluğunun 1 mm'den fazla olması (yaklaşık olarak 5-10 glanda karşılık gelen alan), sıklıkla başvuru alan diğer subjektif kriterler arasında yer almaktadır (15,36,37).

Moleküler açıdan EIN monoklonal proliferatif bir lezyon olup, PTEN mutasyonu ve MSI gibi endometrial karsinomdaki ile benzer moleküler değişiklikler

gösterir. İmmünohistokimyasal olarak EIN lezyonlarının %63'ü PTEN negatiftir (34,38).

2.1.4.4. Endometrial intraepitelyal karsinom

Endometrial intraepitelyal karsinom, seröz adenokarsinomların prekürsör lezyonudur (15,39). Genelde postmenopozal kadınlarda atrofik endometrium zemininde gözlenir (39). Morfolojik olarak invaziv seröz karsinoma benzer özellikler içeren, stromaya invazyon göstermeyen, yüzey ve glandüler epiteldeki polarite kaybına uğramış, iri nükleuslu, belirgin nükleollü, son derece atipik ve pleomorfik özellikteki hücrelerden oluşur. Anormal mitozlara sık rastlanır. Ki-67 ve p53 ile kuvvetli boyanma gözlenir (15,40,41). Stromal invazyon göstermemelerine rağmen, seröz karsinomlarda olduğu gibi ekstrauterin yayılım izlenebilir. 'İntraepitelyal' kelimesi lezyonun agresif doğasını göstermeye yeterli değildir (4).

Bu lezyonların seröz karsinomlar ile ilişkileri henüz kesin olarak tespit edilememiş olup, patogenezinin anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (4).

2.1.5. Histopatolojik sınıflandırma

Histopatolojik olarak endometrial adenokarsinom alt tiplerini tanımlamak için WHO sınıflandırması kullanılmaktadır (25) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: Endometrial karsinomların histopatolojik sınıflandırması (3)

Histopatolojik Sınıflandırma (WHO, 1994)
Endometrioid Adenokarsinom
• Skuamöz diferansiyasyon gösteren
• Sekretuar
• Silyalı
• Villoglandüler
Müsinöz Karsinom
Seröz Karsinom
Berrak Hücreli Karsinom
Mikst Tip Karsinomlar
Skuamöz Hücreli Karsinom
Transizyonel Hücreli Karsinom
Küçük Hücreli Karsinom
Andiferansiye Karsinom

2.1.5.1. Endometrioid karsinom

Endometrioid karsinom, tip 1 endometrial adenokarsinom grubu içerisinde yer alan en yaygın gözlenen morfolojik subtiptir (42). Bütün endometrial karsinomların yaklaşık %80'ini oluşturur (29). Bu tümörler proliferatif faz endometriuma benzemelerinden dolayı endometrioid tip olarak tanımlanmıştır (4). Mikroskopik olarak normal kolumnar epitel hücreleri ile döşeli uzamış ya da yuvarlak şekilli glandüler yapılardan oluşur. Epitel hücreleri değişen derecelerde nükleer kalabalıklaşma ve sitolojik atipi içerir. Çoğu zaman düşük grade'li sitolojik atipi gözlenmekle birlikte, yüksek grade'li nükleer atipi bulunduğu zaman tümörün herhangi bir kısmında seröz komponent olabileceği de akılda tutulmalıdır (42).

Endometrioid karsinomlarda grade'leme prognostik açıdan önemlidir (43). Endometrioid tümörler FIGO 2009 sistemine göre yapısal ve nükleer özelliklerine dayanılarak grade'lenir (4). Non-endometrioid tümörlerde ise bu grupta yer alan olguların yüksek grade'li tümörler olarak kabul edilmelerinden dolayı histolojik grade'leme uygulanmaz (44).

Myometrial invazyon, tümör grade'inden bağımsız önemli bir prognostik göstergedir (4). Endometrial karsinomlarda farklı myometrial invazyon formları gözlenebilir (4). Myometrial invazyon, geniş itici tarzda kitleler, kordonlar, hücre grupları şeklinde olabileceği gibi; tek tek glandlar şeklinde diffüz infiltratif de

olabilir (4). Tümörün myometriumu diffüz olarak infiltre ettiği durumda neoplastik glandlar reaktif stromal yanıtı sebep olur (45). Diffüz infiltrasyona stromal yanıtın eşlik etmediği ve çevre myometrium dokusu ile doğrudan ilişkili olan patern ise ‘adenoma malignum’ olarak adlandırılır (45).

Son yıllarda endometrial karsinomlarda MELF (mikrokistik, uzamış ya da fragmante) olarak adlandırılan farklı bir myometrial invazyon paterni tanımlanmıştır. Bu paternde fibromikzoid stroma ile ilişkili mikrokistik, uzamış ya da fragmante görünüm sergileyen glandlar gözlenmekte olup, bu değişikliklerin spesifik bir tümör-stroma etkileşimi olduğu ve neoplastik hücreler arası bir epitelyal-mezenkimal geçişten kaynaklandığı düşünülmektedir (46). MELF tipi değişiklikler endometrial karsinomların %15-21’inde tanımlanmıştır ve bunların yaklaşık %30’u düşük grade’li, myoinvaziv endometrioid karsinomlardır. MELF paterninde invazyon gösteren neoplastik epitelin sitokeratin 7 ekspresyonu içermesi ve hücre siklusu regülatör proteinlerinde değişiklikler göstermesi, bu değişikliğin dejeneratif bir olaydan daha çok spesifik bir tümör etkileşimi olduğunu desteklemektedir (47).

Skumöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom

Skumöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom tanısı için tümörün en az %10’unun skumöz komponent içermesi gereklidir. Bu tip karsinomların kategorizasyonu glandüler komponentin grade’i ve myometrial invazyon derinliğine göre yapılmaktadır (4).

Grade 1 tümörler, glandüler ve skumöz komponentlerin karışımını içerir. Genelde glandüler komponent daha baskın olup, skumöz epitel kümeleri gland lümenlerinde sınırlıdır (4). Skumöz epitel servikal transformasyon zonundaki metaplastik skumöz hücreler ile oldukça benzerlik gösterir ve bu adalar ‘morül’ olarak adlandırılır. Morüller içerisinde interselüler köprüleşmeler ve keratin oluşumları sık gözlenmekle birlikte, mitoz nadirdir. Daha yüksek grade’li tümörlerde skumöz komponent daha atipik olur ve gland lümenlerinde sınırlı kalmayarak gland dışına doğru uzanabilir. Grade 2 ve 3 tümörlerin, hem glandüler hem skumöz komponenti grade 2 ve 3 nükleer atipi gösterir. Hücresel düzeyde nükleus/sitoplazma oranı artmıştır, mitotik aktivite sıktır (4).

Bu tümörlerde nadiren, over, tuba uterina, omentum ile uterus ve kolon serozalarında keratin granülomları eşlik edebilir. Viable tümör hücresi içermeyen bu keratin granülomları kötü prognoz ile ilişkili değildir (4).

Villoglandüler karsinom

Villoglandüler karsinomlar, histopatolojik olarak stratifiye kolumnar epitel hücreleri ile döşeli, ince fibrovasküler kor içeren papiller yapılanmalardan oluşur (4). Tümör dokusu hafif-orta derecede atipi içeren (grade 1/2) oval nükleuslu epitel hücreleri ile döşelidir. Mitoz değişken sıklıkta olmakla birlikte, anormal mitozlar nadirdir. Myometrial invazyon varsa, genelde yüzeysel olarak izlenir (4).

Sekretuar karsinom

Sekretuar karsinomlar, endometrial karsinomların %1-2'sini oluşturur (4). Endometrioid karsinom hastalarına benzer şekilde obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus ve eksojen östrojen uygulaması ile ilişkili olmakla birlikte, endometrioid karsinomun progesteron ile tedavi edilmesinden sonra da gözlenebilir (4).

Fizyolojik olarak erken sekretuar endometriumda (17-22. günler) gözlenen değişikliklere benzer şekilde, subnükleer veya supranükleer sitoplazmik vakuoller içeren, genellikle stratifikasyon göstermeyen kolumnar hücreler ile döşeli iyi diferansiye glandlardan oluşur (4). Hücresel düzeyde nükleuslar genelde grade 1 özelliktedir (4). Sekretuar patern fokal ya da diffüz olabilir ve sıklıkla endometrioid tip adenokarsinom ile bir arada gözlenir (4).

Silyalı karsinom

Silyalı karsinomlar oldukça nadir olup, eksojen östrojen kullanımı ile yakın ilişkilidir (4). Tipik olarak fallopian tüp epiteline benzer görünüm sergilerler. Bu tümörler hemen her zaman belirgin eozinofilik sitoplazmalı ve silyalı hücrelerle döşeli iyi diferansiye glandlardan oluşur (4,25). Olguların birçoğunda silyalı karsinom alanları endometrioid karsinom alanları ile birliktelik gösterir ve nadiren de müsinöz karsinom alanları içerebilir (4).

2.1.5.2. Müsinöz karsinom

Endoserviksin müsinöz karsinomları ile benzerlik gösteren bu tümörler, endometrial karsinomların %1-9'unu oluşturur (4). Müsinöz karsinom tanısı için, tümör hücrelerinin yarısından fazlasında PAS pozitif intrasitoplazmik müsin varlığı gösterilmelidir (4). Müsinöz komponentin %50'nin altında olduğu durumda 'müsinöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom' tanısı uygun olacaktır (4,48).

Müsinöz karsinomlar sıklıkla glandüler, bazen de villoglandüler yapısal patern sergileyebilir. Müsin dolu kistik dilate glandlar ve ekstraselüler müsin gölcükleri ile çevrili papiller dallanmalar tipiktir. Müsin, sitoplazmada diffüz olarak bulunabileceği gibi, hücrelerin apikal kısımlarında sınırlı da olabilir. Nükleer atipi hafif/orta derecede olup, çoğu zaman mitoz belirgin değildir (4).

2.1.5.3. Seröz karsinom

Seröz karsinom, tüm endometrial karsinomların %10'unu oluşturur ve tipik olarak postmenopozal dönemde gözlenir (4,49).

Baskın olarak papiller patern gösteren bu tümörler, bazen glandüler ve solid patern de sergileyebilir (4). En sık gözlenen hücre tipi kabara çivisi görünümüne sahip hücreler olmakla birlikte, eozinofilik ve berrak sitoplazmalı poligonal hücreler de gözlenebilir (4). Hemen her zaman belirgin nükleer atipi (grade 3) göstermeleri nedeniyle, FIGO tarafından önerilen nükleer grade'leme sistemi bu tümörlerde uygulanmaz (2,4). Hücresel düzeyde mitotik aktivite yüksektir ve anormal mitozlara kolaylıkla rastlanır (4).

Papiller yapılar, kısa ve yoğun fibrotik olabileceği gibi; ince ve zayıf da olabilir. Papilla ve glandları döşeyen hücreler, genellikle küçük papiller tomurcuklanmalar oluşturur ve bunların pek çoğu koparak aradaki boşluklarda ve gland lümenlerinde serbestçe yüzerler. Olguların 1/3'ünde psammom cisimciklerine rastlanabilir. Vasküler boşluk invazyonu siktir (4). Yapısal olarak iyi diferansiye patern sergilemelerine rağmen, grade 3 nükleer atipi içermeleri seröz karsinomların tanıtıcı özelliğidir (4).

2.1.5.4. Berrak hücreli karsinom

Berrak hücreli karsinom sıklığı %1- 6 arasında değişmektedir. Morfolojik olarak solid, papiller, tübüler veya kistik paternlerden birini sergileyebilirler (4). Solid paternde, eozinofilik hücreler ile karışık berrak hücre kümeleri gözlenirken, papiller, tübüler ve kistik paternlerde berrak ve eozinofilik hücreler yanı sıra kabara çivisi görünümdeki hücreler yaygın olarak izlenir (4). Tümörün papiller alanlarında psammom cisimcikleri gözlenebilir.

Berrak sitoplazma görünümü glikojen birikimi sonucu oluşur ve histokimyasal olarak PAS boyası ile gösterilebilir. Ağır derecede nükleer atipi içeren alanlar hemen her zaman bulunur. Anormal mitozları da içeren mitotik aktivite siktir. Berrak hücreli karsinomların 2/3'ünde endodermal sinüs tümörlerindeki benzer şekilde PAS pozitif intraselüler ve ekstraselüler hyalin cisimcikleri gözlenebilir (4).

2.1.5.5. Mikst tip karsinomlar

Endometrial karsinomlar iki ya da daha fazla subtipin kombinasyonunu içerebilir (4). Mikst karsinom tanısı için, tümörü oluşturan ikinci komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekmektedir (4,29). Seröz ve berrak hücreli komponent içerenler hariç, diğer tümör tiplerinin kombinasyonları klinik olarak çok az öneme sahiptir (4). Mikst karsinomların prognozu, daha agresif olan komponentin özelliğine bağlıdır (29).

2.1.5.6. Skuamöz hücreli karsinom

Skuamöz hücreli karsinomlar, bütün endometrial karsinomların %1'inden azını oluşturur (50). Endometritlerin tedavisi için formalin veya iyot gibi kimyasal maddelerin uygulanması sonucu iyatrojenik olarak gelişen 'iktiyozis uteri' (endometrium yüzey epitelinin skuamöz metaplazisi)'den köken alabileceği gibi, servikal stenoz, püyoetra ve kronik inflamasyon ile de ilişkili olabilirler (4,50,51). Endometriumun primer skuamöz hücreli karsinomu tanısı için, endometriumda eş zamanlı olarak adenokarsinom alanlarının bulunmaması, yine eş zamanlı olarak ya da daha öncesinde servikte skuamöz hücreli karsinom tespit edilmiş olmaması ve tümörün serviksin skuamöz epiteli ile ilişkisinin olmaması gerekir. Son yıllarda bu

kriterlere ek olarak tümör dokusunda interselüler köprülerin varlığı ve keratinizasyon bulunması gerektiği de vurgulanmıştır (52).

2.1.5.7. Transizyonel hücreli karsinom

Transizyonel hücreli karsinomlar, genellikle seröz, skuamöz ve endometrioid karsinom paternleri ile birarada bulunurlar (4). WHO sınıflamasına göre tümörün %90'ı ya da daha fazlası transizyonel hücreli komponent içeriyorsa endometriumun saf transizyonel hücreli karsinomu; %90'dan daha azı transizyonel hücreli komponent içeriyorsa transizyonel hücreli diferansiyasyon gösteren endometrial karsinom olarak adlandırılır (53).

Endometrial transizyonel hücreli karsinomlar, mesanenin transizyonel hücreli karsinomları ile benzerlik gösterir. Histopatolojik olarak yuvarlak-oval nükleuslu, hücre sınırları belirgin, eozinofilik sitoplazmalı, poligonal hücre tabakaları ile döşeli, ince fibrovasküler korlar içeren sıkı paketlenmiş papiller dallanmalardan oluşur. Bu tümörlerde nekroz bulunmamakla birlikte, mitoz oranları yüksektir (53).

2.1.5.8. Küçük hücreli karsinom

Bu tümörlere endometriumda çok nadir rastlanır. Genellikle endometrioid adenokarsinomlar ve seröz karsinomlar gibi daha iyi diferansiye tümörler ile kombine olarak ya da malign mikst müllerian tümörün komponenti olarak gözlenir (54,55). Myometriumu tam kat tutan, solid adalar oluşturan bu agresif tümörler hiperkromatik nükleuslu, nükleol belirginliği içermeyen, dar sitoplazmalı, küçük ve orta boyutlu, ezilme artefaktı da içerebilen, yüksek mitotik aktiviteye sahip hücrelerden oluşur (55).

2.1.5.9. Andiferansiye karsinom

Andiferansiye karsinomlar, hiçbir yönde diferansiyasyon göstermeyen az diferansiye malign epitelyal tümörlerdir (29). Bu tümörler, ileri derecede atipik epitel hücrelerinden oluşan, spesifik bir patern göstermeden solid adalar şeklinde proliferen olan yapılanmalar ile karakterizedir (56,57).

2.1.6. Klinik özellikler

Endometrioid karsinom en sık 2. ve 8. dekatlar arasında görülür ve ortalama görülme yaşı 59'dur (4). 30 yaş altı çok az sayıda olgu bildirilmiş olmakla birlikte, bunların çoğu polikistik over sendromu ile birlikte. Genç yaş grubunda gözlenen tümörler genellikle düşük grade'li olup, minimal invaziv özellik gösterirler (4). Endometrial karsinom, çok nadiren gebelik sırasında da bildirilmiştir. Gebe kadınlarda gözlenen tümörler, hemen her zaman düşük grade'li olup, genellikle myometrial invazyon bulundurmazlar. İnvazyon varlığı durumunda ise invazyon yüzeyseldir ve prognozları mükemmeldir (4).

Endometrial karsinomun en sık semptomu anormal vajinal kanamadır. Ancak pek çok hasta semptom göstermez; olgular asemptomatiktir (4).

2.1.7. Makroskopik özellikler

Endometrioid karsinomun makroskopisi, diğer tip endometrial karsinomlar ile benzerlik gösterir. Endometriumun yüzeyi düzensiz olup, fokal hemoraji alanları içerebilir (4). Tümör fokal olarak bir alanda bulunabileceği gibi, diffüz ve yaygın olarak da gözlenebilir. Bazen polipoid bir kitle olarak da izlenebilir. İyi diferansiye tümörlerde nekroz bulgusu genelde gözlenmez; ancak az diferansiye tümörlerde ülser alanların komşuluğunda nekroz bulunabilir (4).

Myometriumun karsinom ile invazyonu, uterusun genişlemesiyle sonuçlanabilir. Karsinom myometriumu diffüz olarak invaze ettiği zaman küçük atrofik bir uterus da karşımıza çıkabilir (4). Myometrial invazyon genellikle eksofitik bir kitlenin altında iyi sınırlı, parlak, gri-beyaz bir dokunun lineer uzanımı olarak veya uterus duvarı boyunca nekrotik sarı renkli alanlar içeren multipl beyaz nodüller şeklinde gözlenir. Alt uterin segmente uzanım yaygındır; ancak servikal tutulum olguların %20'sinde mevcuttur (4).

Endometrioid karsinomun alt tipleri olan villoglandüler, sekretuar, silyalı karsinomlar ile müsinöz ve berrak hücreli karsinomlar, makroskopik olarak belirgin bir ayırıcı özelliğe sahip değildir (4). Ancak seröz tip tümöre sahip uteruslar, sıklıkla küçük ve atrofiktir. Tümör genellikle eksofitiktir ve papiller görünüme sahiptir (4).

2.1.8. İmmünohistokimyasal belirleyiciler

Endometrioid karsinomlar sitokeratin, EMA ve CA125, Ber EP4 ve B72.3 gibi glikoprotein ilişkili belirleyiciler ile pozitif reaksiyon gösterir (4). CEA ile çok yaygın olmayan, yalnızca apikal membranlarda sınırlı boyanma mevcuttur. Eğer tümör belirgin müsinöz diferansiyasyon gösteriyor ise, boyanma CEA ile daha diffüz olabilir. Endometrioid karsinomlar genel olarak sitokeratin 7 pozitif, sitokeratin 20 negatiftir (4). Diğer adenokarsinomların aksine endometrioid adenokarsinomlar vimentin ile kuvvetli boyanma gösterirler (4).

FIGO grade 1/2 karsinomların çoğu ve grade 3 karsinomların yaklaşık yarısı östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) eksprese eder (4). Pek çok seröz karsinomda ve berrak hücreli karsinomda ise ER/PR ekspresyonu kaybolmuştur (4,58).

FIGO grade 1 endometrioid karsinomların tamamına yakınında ve grade 2 karsinomların çoğunda, p53 ekspresyon artışı ve p53 mutant protein birikimi gözlenmez (4). Ancak grade 3 tümörlerde anlamlı ölçüde p53 mutasyonu izlenir. Yanı sıra seröz karsinomların yaklaşık %75'i diffüz kuvvetli p53 pozitifliği gösterir (4).

Endometrioid karsinomların endoservikal adenokarsinomlardan ayırıcı tanısında ER, PR ve p16 immünohistokimyasal belirleyicilerini içeren bir panel oldukça faydalıdır (4). Endoservikal adenokarsinomların çoğu (%90'ı) HPV ile ilişkili olup, diffüz ve kuvvetli p16 ekspresyonu gösterir ve genellikle ER/PR gibi hormon reseptörü ekspresyonunu kaybederler (4). Endometrioid adenokarsinomların etiyolojisinde ise HPV bulunmamaktadır ve bu karsinomlar, genellikle yama tarzında p16 ekspresyonu gösterir. Tipik olarak endometrioid karsinomlar p16 ile fokal (+), ER (+), PR (+) iken; endoservikal adenokarsinomlar ise p16 ile diffüz (+), ER (-), PR (-)'dir (4).

Müsinöz karsinomların intrasitoplazmik müsin içeriği histokimyasal olarak PAS, musikarmin ya da alcian blue gibi boyalar ile gösterilebilir (4).

Seröz karsinomlarda Ki-67 ile tümör hücre nükleuslarının %50-75'inden fazlasında reaksiyon izlenir (4). Diffüz kuvvetli p16 boyanması seröz karsinomların da karakteristik özelliğidir (4). Over, tuba uterina ve primer peritoneal seröz

karsinom olgularının en az %70-80'inde yaygın diffüz WT-1 ekspresyonuna rastlanırken; endometrial seröz karsinomlarda WT-1 ekspresyonu çok nadirdir (%20-30) (4).

Berrak hücreli karsinomlarda Ki-67, p53 ve p16 immünohistokimyasal belirleyicileri ile reaksiyon seröz karsinomlara göre daha düşük, endometrioid karsinomlara göre ise daha yüksek orandadır (4,58).

Küçük hücreli tümörler, sinaptofizin, kromogranin, CD56 ve vimentin gibi immünohistokimyasal belirleyiciler ile pozitifler (55).

Endometrial transizyonel hücreli karsinomlar, genellikle CK7 (+), CK20 (-) dir. Mesanenin transizyonel hücreli karsinomları ise CK7 (+), CK20 (+)'dir (53). Tümör hücreleri vimentin ile diffüz pozitiflik gösterir. Nadir olgular dışında ER/PR negatiftir. Bu immün profilleri ile mesanenin metastatik transizyonel hücreli karsinomlarından ayırdedilebilir (53).

2.1.9. Prognostik parametreler

Endometrial karsinomlar için Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG)'nun çalışmalarına dayanılarak rekürensi belirlemek için çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir. Bu faktörler, uterin ve ekstrauterin olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (4,43,44). Uterin faktörler histolojik subtip, histolojik grade, myometrial invazyon derinliği, servikal tutulum, vasküler boşluk invazyonu, atipili endometrial hiperplazi varlığı, hormon reseptör durumları, DNA ploidi ve S-faz fraksiyonunu içerirken; ekstrauterin faktörler adneksiyel yayılım, intraperitoneal metastaz varlığı, pozitif periton sitolojisi ile pelvik ve paraaortik lenf nodlarının tutulumlarından oluşmaktadır (4).

Histolojik tip

Endometrioid karsinomlar ve subtipleri, lokalize hastalık ile kendini gösteren, genellikle östrojen maruziyeti ile ilişkili, iyi diferansiye ve iyi prognozlu tümörlerdir (44). Tip 2 endometrial karsinom grubu içerisinde yer alan seröz ve berrak hücreli tipler ise daha agresif, genellikle östrojen maruziyeti ve endometrial hiperplaziler ile ilişkili olmayan tümörlerdir (59,60). Daha az gözlenen musinöz karsinomlar iyi

prognozlu iken; andiferansiye, küçük hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlar sıklıkla kötü prognozlu, fatal tümörlerdir (43).

Histolojik grade

Endometrioid karsinomlarda nükleer morfoloji ve glandüler diferansiyasyon oranları dikkate alınarak FIGO 2009 grade'leme sistemine göre değerlendirme yapılmaktadır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: FIGO 2009 histolojik grade'leme sistemi (2,4,42).

Nükleer grade	Yapısal grade
Grade 1	Grade 1
Nükleuslar oval ve hafifçe genişlemiş olup, düzenli kromatin dağılımı içerir; düşük mitotik aktivite gözlenir.	Tümörün %5'inden daha azı solid alanlardan oluşur.
Grade 2	Grade 2
Nükleuslar grade 2 ile grade 3 arası nükleer özellikler gösterir.	Tümörün %6-50'si solid adalardan oluşur.
Grade 3	Grade 3
Nükleuslarda belirgin irileşme ve pleomorfizm gözlenir; düzensiz ve kaba kromatine sahiptirler; belirgin eozinofilik nükleol ve anormal mitozlar izlenir.	Tümörün %50'sinden daha fazlasında solid adalar gözlenir

Endometrioid adenokarsinomların %30'u skuamöz diferansiyasyon gösterir (42). Bu tümörlerde FIGO'ya göre grade'leme yapılırken, bu skuamöz diferansiyasyon alanlarını solid büyüme paterninden ayırtmak önemlidir (2,25).

FIGO sistemine göre yapısal olarak grade 1 ve grade 2 olarak değerlendirilen karsinomlarda, belirgin nükleer atipi varlığında tümörün grade'i bir ileri grade olacak şekilde artırılmalıdır (42). Belirgin nükleer atipi varlığı, grade 3 nükleer atipi anlamına gelmektedir (4). Bir tümör yapısal olarak grade 2 özelliklere sahip iken nükleer grade'i 3 ise, tümörün son histolojik grade'i grade 2'den grade 3'e yükseltilmelidir (4). Nükleer ve yapısal grade arasında belirgin farklılık olması

endometrioid adenokarsinomlarda sık gözlenen bir özellik değildir; bu durumda seröz bir tümör olasılığı tekrar gözden geçirilmelidir (2).

FIGO grade'leme sistemi prognostik öneme sahiptir. Ancak endometrial küretaj materyalleri ile histerektomi spesimenleri arasında olguların %15-25'inde tümör grade'i açısından farklılıklar gözlenebilir (42).

Cerrahi ve patolojik evre

Hastalığın evresi, tanı sırasında hastalığın yaygınlığını yansıtır (4). Endometrial kanser evrelemesi, daha önceleri klinik bir evreleme olarak kullanılırken, 1988 yılında revize edilerek cerrahi-patolojik bir evreleme haline getirilmiştir. Daha sonraki yıllarda ise myometrial invazyon, servikal invazyon, pelvik ve paraaortik lenf nodu durumları ve pozitif periton sitolojisi açısından tekrar değerlendirilerek 2009 yılında revize edilmiştir (Tablo 2.6) (61).

Tablo 2.6: Endometrial karsinomlarda FIGO 2009 evrelemesi (4)

Evre	Grade	Tanımlama
IA	G123	Tümör myometriumun iç yarısında sınırlı
IB	G123	Tümör myometriumun dış ½'sine invaze
II	G123	Servikal stromal tutulum
IIIA	G123	Seroza ve/veya adnekslerin invazyonu
IIIB	G123	Vajinal ve parametrial yayılım
IIIC1	G123	Pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2	G123	Paraaortik lenf nodu metastazı
IVA	G123	Mesane ve/veya barsak mukozası invazyonu
IVB	G123	İntraabdominal ve/veya inguinal lenf nodları gibi uzak organ metastazı

Myometrial invazyon

Myometrial invazyon tümör grade'inden bağımsız, önemli bir prognoz göstergesidir (4). Myometrial invazyon varlığı kadar, derinliğinin değerlendirilmesi de evrelemede önemlidir (45,62). Derin myometrial invazyon varlığı, kötü prognoz ile ilişkilidir (44).

FIGO 1988 evreleme sisteminde myometrial invazyon derinliğine göre endometrial karsinomlar myometrial invazyon göstermeyenler (evre IA), myometrial invazyon derinliği üst ½'de sınırlı olanlar (evre IB) ve invazyon derinliği alt ½'de izlenenler (evre IC) olmak üzere üç kategoride incelenmekteydi. (44). FIGO 2009 sisteminde ise endometriumda sınırlı tümörü olan ve myometriumun üst ½'sine kadar invazyonu olanlar evre IA; myometriumun alt ½'sini invaze edenler evre IB olarak iki gruba ayrılmaktadır.

Myometrial invazyon derinliğini belirlemek için çeşitli yöntemler (myometriumu eşit bölgelere ayırmak, milimetrik olarak tümör invazyon derinliğini ölçmek, tümör ile uterin seroza arasındaki uzaklığı milimetre olarak belirlemek gibi) kullanılmıştır (44). Uterin seroza ile tümörün en derin yeri arasındaki mesafenin belirlenmesinin endomyometrial geçişteki düzensizliğin neden olacağı karışıklığı önleyebileceği ve prognozu doğru öngörme olasılığını artıracağını savunan kaynaklar da bulunmaktadır (63).

Endometrial adenokarsinomun adenomyozis odağını infiltre etmesi durumunda, bu odak tümörün evresini ve klinik seyrini etkilemez (62). Tümör bu odaktan etrafındaki myometriuma invazyon gösterdiği zaman, bu gerçek myometrial invazyon olarak kabul edilmelidir (62).

Nadiren myometriumun dış yarısındaki vasküler boşluklar içinde tümör invazyonu bulunurken, neoplazi myometriumun iç yarısında sınırlı kalabilir. Bu durum, FIGO 2009 sistemine göre evre IA olarak kabul edilmeli ve dış yarıdaki lenfovasküler boşluk invazyonu raporda ayrıca belirtilmelidir (64).

Servikal tutulum

FIGO 1988 evreleme sisteminde, endoservikal glandüler tutulumu olan hastalar evre IIA, servikal stromal tutulumu olan hastalar evre IIB olarak sınıflandırılmaktaydı. FIGO 2009 sisteminde ise endoserviksın yüzey epitelinde ve glandlarında sınırlı tutulumu olan hastalar evre I olarak kalırken, servikal stromal tutulumu olan hastalar evre II olarak kabul edilmektedir (4,11).

Uterus korpusunda sınırlı tümörü olan hastalara oranla servikal tutulum gösteren hastalar kötü klinik seyir göstermektedir (65).

Periton sitolojisi

FIGO 1988 evreleme sisteminde pozitif periton sitolojisi varlığı evre IIIA olarak kabul edilirken, FIGO 2009 sisteminde yer almamaktadır (61).

Lenfovasküler boşluk invazyonu ve lenf nodu metastazları

Endometrioid adenokarsinomlarda vasküler boşluk invazyonu sık gözlenmemekle birlikte, seröz karsinomlarda bu oran %35-95'dir (43). Vasküler boşluk invazyonu sıklığı agresif hücre tipi, yüksek histolojik grade ve myometrial invazyon derinliği ile artış gösterir (4,43).

Lenfovasküler boşluk invazyonu histolojik tip, histolojik grade ve myometrial invazyon derinliğinden bağımsız olarak, rekürens ve tümöre bağlı ölüm oranını artıran önemli bir prognostik faktördür (4,43,44,66). Lenfovasküler invazyon, tümör grade'i ve myometrial invazyon derinliğinden bağımsız olarak lenf nodu metastazları ile yüksek oranda ilişkilidir (4,43).

FIGO 1988 evreleme sisteminde, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazları evre IIIC grubunda birlikte değerlendirilmekteydi. Yapılan çalışmalarda paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastaların, olmayanlara göre daha kötü prognoz göstermeleri nedeniyle FIGO 2009 sisteminde pelvik lenf nodu tutulumu olan hastalar IIIC1, paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastalar ise evre IIIC2 olarak ayrılmıştır (67).

Endometrial hiperplazi ve metaplaziler

Atipili endometrial hiperplazi varlığı yanı sıra silyalı hücreli ve eozinofilik değişiklik gibi çeşitli metaplaziler, düşük tümör grade'leri ile ilişkili iken, yüksek grade'li tümörler daha sıklıkla atrofik endometrium ile ilişkilidir (4).

Ploidi

Endometrial karsinomların 2/3'ü diploid hücrelerden oluşur (4). DNA ploidi'si sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktördür (68,69). Diploid tümörler, daha az agresif hücre tipleri varlığı, daha iyi histolojik diferansiyasyon ve yüzeyel myometrial invazyon ile ilişkilidir (4,44).

Retrospektif çalışmalarda anöploid tümörlerin diploid tümörlere göre daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu; yanı sıra lenfovasküler boşluk invazyonu

içeren tümörlerin, içermeyenlere göre daha yüksek sıklıkta anöploid oldukları ve anöploidi varlığının kötü klinik seyir ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66). Ayrıca agresif oldukları bilinen seröz karsinomların sıklıkla anöploid özellik gösterdikleri bildirilmiştir (69).

Steroid reseptörleri

Endometrioid karsinomların çoğu östrojen ve progesteron reseptörüne sahip hücreler içerir (43). Endometrial karsinomlarda, ER ve PR ekspresyonlarının kaybı kötü diferansiyasyon ve derin myometrial invazyon ile ilişkilidir (70). İyi diferansiye tümörler, az diferansiye tümörlere göre daha yüksek sıklıkla ER ve PR pozitifdir (71). Endometrioid karsinomlarda ER ve PR ekspresyonu seröz ve berrak hücreli karsinomlara göre daha yüksektir (4).

Bcl-2 ve apoptoz

Bcl-2, programlanmış hücre ölümü olarak bilinen apoptozisi inhibe eden bir protoonkogendir. Bcl-2'nin yüksek seviyelerine endometrial hiperplazilerde rastlanırken, invaziv endometrioid adenokarsinomlarda ekspresyon oranı düşer (4,43). Bcl-2 kaybı myometrial invazyon derinliğinin artışı, yüksek FIGO evreleri, agresif hücre tipleri ve artmış lenf nodu metastazları gibi kötü prognostik faktörler ile ilişkilidir (4,43).

Proliferasyon belirleyicileri

Tümör hücrelerinin proliferasyon oranını belirlemek prognostik olarak önemlidir (72). Proliferasyon oranını belirlemek için, mitoz sayımı, akım-sitometrisi ile S-faz fraksiyonunun belirlenmesi ve yanı sıra Ki-67, PCNA ve MIB-1 gibi immünohistokimyasal belirleyiciler sıklıkla kullanılmaktadır (4,43).

Endometrioid karsinomların çoğu Ki-67 ile düşük proliferasyon indeksine sahip olup iyi prognoz gösterirken, seröz ve berrak hücreli karsinomlar yüksek proliferasyon indeksine ve kötü prognoza sahiptir (43). Grade 1 ve 2 endometrioid tümörlere oranla grade 3 tümörler Ki-67 ile daha yüksek tümör hücre proliferasyon indeksi gösterir (72).

Tümör süpresör genler ve onkogenler

PTEN, endometrioid karsinomlarda en sık tespit edilen genetik değişikliktir. Düşük grade'li endometrioid karsinomlarda (olguların ortalama %50'sinde) PTEN kaybı yaygın olarak gözlenirken, seröz karsinomlarda bu genetik değişiklik genelde gözlenmez (4).

p53 proteini bir tümör süpresör gen olup; endometrial karsinomlardaki ekspresyon artışı agresif hücre tipleri (özellikle seröz karsinom), artmış histolojik grade, derin myometrial invazyon, yüksek FIGO evresi ve sağkalımda azalma ile ilişkilidir (4,73).

HER-2/neu bir protoonkogendir (4). Endometrial karsinomların %20-40'ında HER-2/neu aşırı ekspresyonu gözlenir ve bu durum ileri evre hastalık, azalmış diferansiyasyon, berrak hücreli gibi agresif hücre tipleri ve derin myometrial invazyon ile ilişkilidir (4,43).

Endometrial karsinomların %10-15'inde K-ras mutasyonu (kodon 12) bildirilmiştir (4). K-ras mutasyonu evre, grade, myometrial invazyon derinliği ve sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır (4,43).

Anjiogenez ve vasküler endotelyal büyüme faktörü

Önceden varolan damarlardan yeni damar oluşumu anlamına gelen neovaskülarizasyon, tümör progresyonu için gerekli bir faktördür (4,73). Anjiogenezi uyaran bir faktör olan vasküler endotelyal büyüme faktörü, endometrial karsinomlardaki mikrodamar yoğunluğu ile kuvvetle ilişkilidir (73). Endometrial karsinomlarda tümör vaskülaritesi ileri evre hastalık, azalmış diferansiyasyon ve artmış lenfatik invazyon ile ilişkili olmakla birlikte, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak azalmış sağkalımla ilişkilidir (4).

2.1.10. Prognoz ve tedavi

Endometrioid karsinomlar komşu organlara direk yayılım, transperitoneal ve transtubal yol ile yayılım ve yanı sıra lenfovasküler boşluk invazyonu ile uzak organlara metastaz yapabilir (4). Lenfatik yol ile metastazlar, hematojen yayılıma göre daha yaygındır. Ancak mediastinal lenf nodu metastazı olmadan akciğer

tutululumunun olması, hematojen yayılımın hastalığın erken dönemlerinde meydana gelebileceğinin işaretidir. Lenfatik yol ile paraaortik, hipogastrik, eksternal iliak, kommon iliak, obturatuvar ve çok daha az sıklıkta da sakral, mediastinal, inguinal ve supraklavikular lenf nodlarına yayılım izlenebilir (4).

Endometrioid karsinomun villoglandüler, sekretuvar ve silyalı alt tiplerinin bütün prognostik özellikleri düşük grade'li endometrioid karsinomlar ile benzerlik gösterir. Bu tümörlerin tedavileri aynı evre ve grade'e sahip endometrioid karsinomlar ile benzerdir (4). Skuamöz diferansiyasyon gösteren alt tiplerde ise, düşük dereceli tümörler yüzeysel invaziv olup, nadiren vasküler invazyon gösterirken; yüksek grade'li tümörler derin myometrial invazyon, artmış vasküler invazyon ve pelvik/paraaortik lenf nodu metastazı sıklığı gösterirler (4).

Müsinöz tümörler, genellikle düşük grade'li ve minimal invaziv olma eğilimindeki mükemmel prognozlu tümörlerdir ve tedavileri endometrioid karsinomlar ile aynıdır (4).

Seröz karsinomlar yüksek grade'li, sıklıkla derin myoinvaziv ve yaygın lenfovasküler boşluk invazyonu gösteren son derece agresif tümörlerdir (74). Rekürensler sıklıkla hızlı ve ölümcül olup, tanıdan sonraki ilk bir yıl içinde gözlenir (74). Tanı sırasında %60-70 olguda uterus dışına yayılım söz konusudur (49,50). Erken bir evrede tespit edilmiş olması, yüzeysel myoinvazyon göstermesi veya tümörün bir polipte sınırlı olması durumlarında bile metastazlar, rekürensler ve ölümler bildirilmiştir (50,75). Bu nedenle seröz karsinoma sahip hastalar daha geniş cerrahi müdahalelere ve kemoterapi rejimlerine ihtiyaç duyar (50). Hemen hepsi hormon reseptör ekspresyon kaybına uğramış olduklarından hormon tedavisine yanıt vermez (4).

Berrak hücreli karsinomlar seröz karsinomlar gibi yüksek grade'li, derin myoinvaziv, ileri evreye sahip tümörlerdir (4,58). Tedavi seçimi değişken olup, evresine bakılmaksızın kemoterapi uygulanan olgular mevcuttur (4). Adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin rolü henüz aydınlatılmamıştır (4).

Endometrial karsinom için standart tedavi protokolü total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, pelvik-paraaortik lenfadenektomi ve periton sitolojisi örneklenmesidir (76,77). Histerektomi sonrası cerrahi evreleme ile kötü prognostik faktörlere sahip olan hastaların belirlenip, postoperatif

radoterapinin eklenmesi en yaygın yaklaşımdır (4). İyi prognostik faktörlere ve erken evre hastalığa sahip olgulara postoperatif östrojen replasman tedavisi ilave edilebilir (4).

Endometriuma sınırlı ya da yüzeysel invaziv, grade 1 ya da 2 tümöre sahip hastalar düşük riskli olarak sınıflandırılır ve cerrahi tedavi haricinde başka bir tedavi uygulanmaz (4). Pelvik, paraaortik lenf nodu metastazı olan, adnekslere ya da intraperitoneal bölgelere yayılım yapmış tümörü olan hastalar yüksek riskli kabul edilir ve postoperatif radyoterapi uygulanır (4,77). Cerrahi ve radyoterapi uygulamasına rağmen evre 3 tümörlerin %50'si rekürens gösterir ve bu hastaların yaklaşık yarısı uzak organ metastazları nedeniyle kaybedilir (4).

2.2. Nükleer Morfometri

2.2.1. Nükleer morfometri kavramı

Bugün uyguladığımız patolojik incelemelerin kuralları 100 yıldan daha uzun süre önce Virchow tarafından belirlenmiştir. Işık mikroskopunun hücresel morfolojiye dayalı yöntemleri subjektifliği ortadan kaldırmakta yetersiz kalmaktadır. Aynı patolog aynı lezyona, farklı bir zamanda farklı bir tanı verebilirken; farklı patologlar aynı zamanda aynı lezyona, farklı tanıları verebilir. Morfolojik olarak aralarında hiçbir fark görülmeyen lezyonların farklı davranış göstermeleri karşısındaki çaresizlik, araştırmacıları yeni tanısal ve prognostik yöntemler arayışına yöneltmiştir (5).

Görüntü analizi olarak adlandırdığımız yöntemlerin temel amacı patolojik incelemelere objektiflik getirmektir. Görüntü analizi ("image analysis"), tıp dışında da yaygın olarak kullanılan bir yaklaşımdır ve temelde matematiğin özel bir uzmanlık alanıdır. Görüntü analizi amacıyla kullanılan algoritmaların ve hesaplamaların tümü matematik teorilerine dayanmaktadır. Tıpta görüntü analizinin uygulanması ilk olarak hücrelerin belli kısımlarının uzunluklarının, çaplarının, çevrelerinin ve hiperkromazi derecelerinin basit düzenekler aracılığıyla ölçülmesi ile başlamıştır. Bugün bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler sonucunda yapılan

ölçümler son derece hızlanmış ve kısmen çeşitlenmiş olsa da temelde bu ilk ölçümlerden farksızdır. Tüm bu ölçümler ‘morfometri’ olarak adlandırılır (5).

Nicel patoloji çalışmalarını ‘morfometrik’ ve ‘dansitometrik’ olarak iki ana grupta toplamak mümkündür. Morfometrik çalışmalarda boy, kalınlık, çevre, çap, iki veya daha fazla ölçüm parametresinin birbirine oranı gibi değerler ve bunlardan elde edilen istatistik ölçütleri konu edilir. Dansitometrik çalışmalar bir boyanmanın yoğunluk derecesini değerlendirerek, incelenen örnekte bulunan bir maddenin miktarı konusunda veri sağlayabilir. DNA ölçümleri ve bazı immünohistokimyasal boyanma analizleri bu gruptadır. ‘Stereolojik’ çalışmalar ise morfometri içinde ele alınabileceği gibi, ayrı bir grup olarak da değerlendirilebilir. Belli matematiksel teorileri kullanarak, bir örneğin iki boyutlu görüntülerinden o örneğin üç boyutlu özelliklerini belirlemeyi amaçlar. Hücre nükleuslarının kesit alanlarını değerlendirerek hacimlerini bulmak, bu tür bir çalışma gerektirir (5).

Morfometrik inceleme için ilk adımda, mikroskopta elde edilen görüntü bir video kamera aracılığı ile dijital ortama aktarılır. Morfometrik yöntemler ile tek boyutlu ölçütler [nükleer çap (en kısa, en uzun, ortalama), nükleoler çap, nükleus sayısı, gland sayısı, mitoz sayısı, iki nükleus arası uzaklık, tabaka kalınlığı, bazal membran kalınlığı, nükleus çevresi]; alan ölçütleri [nükleer alan, sitoplazma alanı, gland alanı, seminifer tübül kesit alanı]; biçim ölçütleri ve oranlar [yuvarlaklık indeksi (form faktörü), ağırlık merkezi, değişkenlik katsayısı (“variability”), nükleus/sitoplazma oranı, villus boyu/kript derinliği oranı, kromatin kondensasyon paterni]; stereolojik ölçütler [nükleus hacmi, göreceli hacimler]; diğerleri [oryantasyon bozukluğunun derecesi] gibi ölçümler yapılmaktadır (5).

Morfometrik ölçümler, pek çok farklı neoplastik ve nonneoplastik dokuda uygulama alanı bulmuştur. Gastrointestinal sistemde kolorektal poliplerde, çeşitli polipozis sendromlarında, mide, kolon adenokarsinomlarında ve pankreas tümörlerinde yapılan nükleer morfometrik çalışmalar bunlara örnek olarak gösterilebilir (78-82). Ürogenital sistemde renal hücreli karsinomlarda, mesanenin ürotelyal karsinomlarında ve prostatik adenokarsinomlarda yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır (83-87). Ayrıca meme, larinks, tiroid karsinomlarında, astrositom ve menengioma gibi santral sinir sistemi tümörlerinde, rabdomyosarkom gibi malign mezenkimal tümörlerde ve malign mezotelyomayı da içeren çok çeşitli alanlarda

görüntü analiz yöntemi kullanılarak literatüre katkı sağlayan çok sayıda araştırma yapılmıştır (88-95).

2.2.2. Endometrial karsinomda nükleer morfometri

Endometrial patolojiye sahip hastalarda prekanseröz lezyonların karsinoma ilerleme riskini değerlendirmek, karsinomlu hastalarda histolojik grade belirlenirken ortaya çıkabilecek olan olası subjektifliği önlemek ve prognostik olarak daha objektif faktörler bulabilmek için morfometri gibi yeni yöntemler arayışına gidilmiştir (7,10,96,97).

Endometrial hiperplazilerde, nükleusların ve glandların yapısal özelliklerinin morfometrik ve stereolojik yöntemler ile istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucunda D-skoru olarak adlandırılan bir ölçüm tanımlanmıştır (6). D-skoru, glandların dış yüzey yoğunluğu, stromanın hacim oranı ve yanı sıra en kısa nükleer çapın standart deviasyonu kullanılarak morfometrik olarak hesaplanmaktadır (6,8,9,37). Buna göre yüksek D-skorumları varlığı kanser gelişimi için düşük risk, düşük D-skorumları ise yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (6). Bu değerlendirme sonucunda, sitolojik atipinin yalnızca nükleer kromatin paterni, nükleus şekli ve biçimi ile ilişkili olmadığı, aynı zamanda epiteldeki nükleusun atipik yerleşimi (stratifikasyon, polarite kaybı) ile ilişkili olduğu da belirtilmiştir. D-skoru ile glandüler yapı ve nükleer boyuttaki değişimler değerlendirilebilirken, stratifikasyon ve polarite kaybı gibi bilgiler bu hesaplama sisteminde yer almamaktadır. İleride yapılacak olan çalışmalara bu ölçümlerin de eklenmesi ile D-skorunun spesifitesinin artabileceği bildirilmektedir (6) .

Son yıllarda morfometrik olarak ölçülen D-skoru'na ve moleküler özelliklere dayalı yeni bir sınıflandırma geliştirilmiştir (8,9,37). D-skoru 1'in altında olan ve monoklonal özellik gösteren lezyonlar gerçek neoplazi grubunda yer alan EIN lezyonları olarak kabul edilirken; D-skoru 1'in üzerinde olan ve poliklonal özellik gösteren lezyonlar, non-neoplastik, non-progresif benign hiperplaziler olarak değerlendirilmiştir (37).

Atipili endometrial hiperplazi ve iyi diferansiye endometrial adenokarsinomun ayırıcı tanısında morfometrik yöntemleri kullanan çeşitli

alışmalar bulunmaktadır (98-100). Endometrial hiperplazinin karsinomdan ayırdedilmesinde epitelin hacim oranı ve glandların yüzey epitel yoğunluğu gibi morfometrik ölçümlerin önemli olduğu belirtilmiştir (99). Ayrıca nükleer alan, nükleer evre, en uzun ve en kısa nükleer çap gibi parametrelerin de gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olduğu gösterilmiştir (100).

Endometrioid tip karsinomlarda, tümör hücrelerinin nükleer morfometrik özelliklerinin prognostik faktör olarak değerini araştıran çeşitli çalışmalarda ortalama en kısa nükleer çapın anlamlı bir morfometrik parametre olduğu tespit edilmiştir (10,97,101,102). Erken evre endometrioid karsinomlarda nükleer morfometrik değerlendirme yapılan ayrı bir çalışmada ise ortalama en kısa nükleer çap, yanı sıra en uzun nükleer çap, nükleer alan, nükleer evre gibi morfometrik parametrelerin, histolojik tip, histolojik grade, DNA indeksi ve progesteron reseptör konsantrasyonu gibi prognostik parametreler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu parametrelerin “univariate” çalışmalarda sağkalımı önemli ölçüde etkilediği tespit edilmiştir (96).

Deligdisch ve ark., endometrioid karsinomun subtiplerinden biri olan villoglandüler karsinomu, seröz papiller endometrial karsinomdan histopatolojik olarak ayırdetmek için, nükleer morfometrik ölçümlerin faydalı olabileceğini bildirmiştir (103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

Bu çalışmaya, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2001-2011 yılları arasında endometrioid tip adenokarsinom tanısı alan 50 olgu dahil edilmiştir. Histopatolojik değerlendirme ve nükleer morfometrik ölçüm yapılmasını engelleyecek derecede fiksasyon, doku takibi ve boyama aşamalarından kaynaklanan artefaktlar içeren ve ölçüm yapılamayacak kadar küçük adenokarsinom alanı bulunduran olgular seri dışı bırakılmıştır. Olguların klinik verileri hasta dosyalarından temin edilmiş olup, makroskopik verileri ameliyat ve patoloji raporlarından derlenerek elde edilmiştir. Tüm kesitlerde, nükleer morfometrik ölçüm yapılmasına ve histopatolojik değerlendirmeye olanak sağlayacak şekilde tümör hücre detaylarının ve nükleer detayların korunmuş olmasına dikkat edilmiştir.

3.2. Histomorfolojik Değerlendirme

Olguların histerektomi materyallerine ait hematoksilen ve eozin (H&E) boyalı kesitleri tekrar incelenmiş; skuamöz diferansiyasyon varlığı, myometrial invazyonun derinliği, serviks, over, tuba uterina tutulumları, lenf nodu metastazları, vasküler ve perinöral invazyon varlığı tekrar değerlendirilmiştir. Skuamöz komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması durumunda skuamöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom olarak adlandırılmıştır.

FIGO 2009 evreleme sistemine göre yeniden değerlendirme yapılmıştır. Olgular, myometrial invazyon derinliğine göre üst ½ ve alt ½ olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Endometriumda sınırlı tümörü olan ve myometrial invazyon derinliği tam sınırdaki olan olgular, myometrial invazyonu üst ½'de olanlar ile aynı grupta incelenmiştir. Servikal stromal tutulum varlığında, olgular, evre II olarak kabul edilmiştir. Lenf nodu tutulumları ise pelvik ve paraaortik olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir (61). Yaş, tümör boyutu ve uzak organ metastazı verileri hasta dosyalarından ve patoloji raporlarından elde edilmiştir.

FIGO 2009 grade'leme sistemine göre olgular nükleer grade, yapısal grade ve her iki grade'in kombinasyonu sonucu elde edilen son grade'lerine göre tekrar değerlendirilmiştir (97). Nükleer grade'lemede nükleer boyut, pleomorfizm, nükleer hiperkromazi, nükleol belirginliği ve mitotik aktivite gibi kriterler dikkate alınmıştır (4). Yapısal grade, solid komponent oranına göre belirlenmiştir (4). Bu iki grade'in kombinasyonu sonrasında, her olgu için son histolojik grade tespit edilmiştir. Son histolojik grade, yapısal olarak grade 1 veya 2 olan, ancak belirgin nükleer atipi (nükleer grade 3) içeren olguların grade'inin bir grade artırılması sonucunda belirlenmiştir (97). Yapısal grade'in nükleer grade ile uyumlu olması durumunda, son histolojik grade, yapısal grade ile aynı değerde kalmıştır (4).

3.3. Nükleer Morfometrik  l  mler

Elli olguya ait H&E boyalı doku kesitlerindeki karsinom alanlarının mikroskopik görüntüleri (x200), video kamera aracılığı ile bilgisayara aktarılmıştır. Mikroskopik görüntüler, 1074x768 piksel ekran  z n rl ğ nde ve 32 bit renk kalitesi ayarlarına sahip monitör ile değerlendirilmiş ve '0.56xzoom' oranında b y t lm ştir. Her bir olgu için, endometrioid tip adenokarsinom içeren alanlardan yalnızca keskin dış sınırlara sahip 50 hücre nükleusu seçilmiştir. Bu hücrelerin mikroskopik görüntüleri bilgisayara aktarılmış ve görüntü analiz programı (Leica, QWINPlus v.3.1.0, Germany) ile aynı alanlarda nükleer alan (Nuclear Area; NA), nükleer  evre (Nuclear Circumference; NC), nükleer uzun  ap (Nuclear Length; NL) ve nükleer kısa  ap (Nuclear Width; NW) otomatik olarak  l  lm ştir.

Her bir olguyu temsil eden ortalama nükleer alan (Mean Nuclear Area; MNA), ortalama nükleer  evre (Mean Circumference; MC), ortalama nükleer uzun  ap (Mean Length; ML) ve ortalama nükleer kısa  ap (Mean Width; MW)  l  m değerlerinin aritmetik ortalamaları alınarak hesaplanmıştır.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 13.0 paket programı kullanılmıştır. Veri setinde yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile; sürekli değer alan ölçüm

değişkenleri ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler ile birlikte verilmiştir. Sürekli değer alan ölçüm değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin iki grup karşılaştırmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Ölçüm değişkenleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile sınanmıştır. Çalışmanın tüm istatistiksel analizlerinde p değeri 0.05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

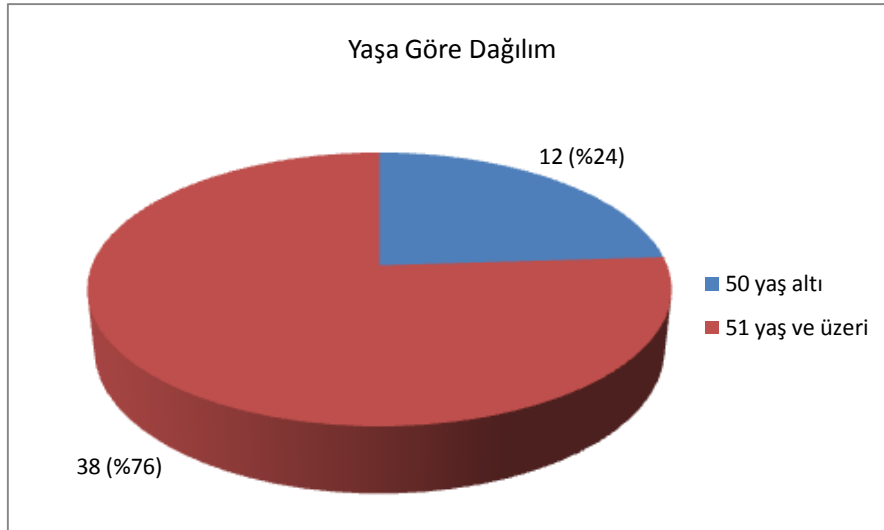
4. BULGULAR

4.1. Klinik, Histopatolojik Bulgular ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Bu çalışmaya 2001-2011 yılları arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan 50 adet endometrioid subtip endometrial adenokarsinom olgusu dahil edilmiştir. 31 adet endometrioid tip adenokarsinom olgusu, nükleer morfolojik ölçüm yapılmasını engelleyecek durumlar (biyopsi alınma yöntemi, fiksasyon, doku takibi ve boyama aşamalarından kaynaklanan artefaktlar, otoliz varlığı ve tümör boyutun ölçüm yapmaya yeterli olmayacak kadar küçük olması v.b.) nedeniyle seri dışı bırakılmıştır. 2001-2011 yılları arasında 81 adet endometrioid karsinom yanı sıra 6 adet seröz karsinom, 2 adet mikst tümör (berrak hücreli komponent içeren endometrioid karsinom), 1 adet malign mikst müllerian tümörü de içeren 90 adet endometrial karsinom olgusu saptanmıştır.

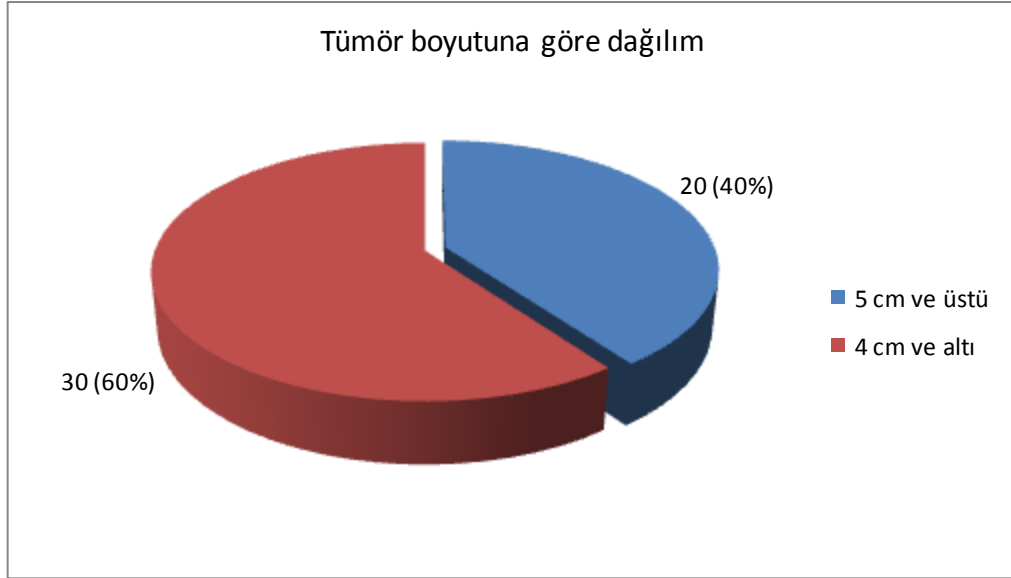
Çalışmamıza alınan 50 olgunun tümü endometrioid tiptir. Olguların 8 (%16)'i skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid subtip olarak değerlendirilmiş; serimizde villoglandüler, sekretuar ve silyalı alt tipler gözlenmemiştir.

Olguların yaşları 38 ile 85 arasında değişmektedir. Yaş ortalaması 58,54 (SD±11,375) olarak saptanmıştır. Olguların 12 (%24)'si 50 yaş ve altında, 38 (%76)'i 51 yaş ve üzerindedir (Şekil 4.1.1).



Şekil 4.1.1: Endometrioid karsinom olgularının yaşa göre dağılımları

En küçük tümör boyutu 1 cm, en büyük tümör boyutu 9 cm olup; ortalama tümör boyutu 3.83 (SD±1.96) cm olarak saptanmıştır. Tümör boyutu 4 cm ve altında olan 30 (%60) olgu, 5 cm ve üzerinde olan 20 (%40) olgu saptanmıştır (Şekil 4.1.2).



Şekil 4.1.2: Endometrioid karsinom olgularının tümör boyutlarına göre dağılımları

Çalışmamızda değerlendirilen prognostik faktörlere göre olguların dağılımları Tablo 4.1.1’de verilmiştir. Buna göre 50 adet endometriod karsinom olgusunun 11 (%22)’inde servikal invazyon, 29 (%58)’unda myometriumun üst ½’sinde, 21 (%42)’inde alt ½’sinde invazyon, 7 (%14)’sinde over invazyonu, 2 (%4)’sinde tuba uterina invazyonu, 2 (%4)’sinde pelvik lenf nodu metastazı, 11 (%22)’inde lenfovasküler boşluk invazyonu, 3 (%6)’ünde nöral invazyon izlenmiştir. Periton sitolojisi 9 adet olguda mevcut olup, bunların tamamı malignite yönünden negatif olarak saptanmıştır.

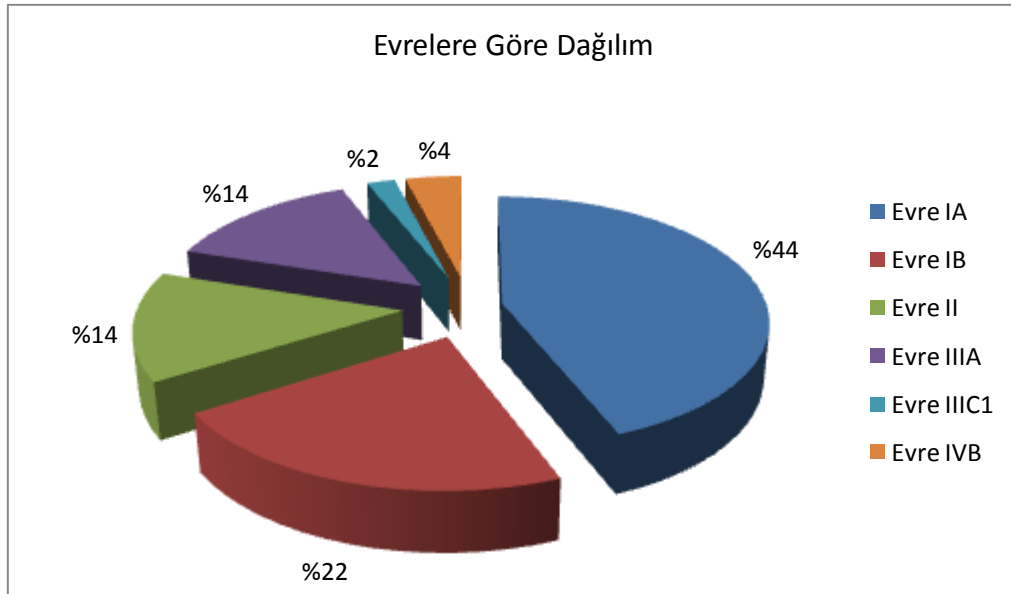
Myometrial invazyonu üst ½’de olan 29 olgu arasında tümörün endometriumda sınırlı olduğu 3 (%6) olgu ve myometrial invazyon derinliği myometriumun tam ½ sınırında olan diğer 3 (%6) olgu yer almaktadır.

Tablo 4.1.1: Olguların prognostik faktörlere göre dağılımları

Prognostik Faktörler	n (%)
Servikal invazyon	11 (%22)
Myometriumun üst ½'sinde invazyon	29 (%58)
Myometriumun alt ½'sinde invazyon	21 (%42)
Over invazyonu	7 (%14)
Tuba uterina invazyonu	2 (%4)
Lenf nodu (pelvik) metastazı	2 (%4)
Lenfovasküler boşluk invazyonu	11 (%22)
Nöral invazyon	3 (%6)
Periton sitolojisi*	0 (%0)

*Olguların yalnızca 9'unda periton sitolojisi örnekleme yapılmıştır.

Olguların 22 (%44)'si evre IA, 11 (%22)'i evre IB, 7 (%14)'si evre II, 7 (%14)'si evre IIIA, 1 (%2)'i evre IIIC1, 2 (%4)'si evre IVB olarak değerlendirilmiştir. Evre IIIB, IIIC2 ve evre IVA olan olgu saptanmamıştır (Şekil 4.1.3).



Şekil 4.1.3: Endometrioid karsinom olgularının evrelere göre dağılımları

Çalışmaya alınan olguların 19 (%38)'u nükleer grade 1, 31 (%62)'i nükleer grade 2 olarak saptanmıştır. Nükleer grade 3 olan olgu saptanmamıştır. Yapısal

grade'lemede, olguların 23 (%46)'ü grade 1, 23 (%46)'ü grade 2; 4 (%8)'ü grade 3 olarak değerlendirilmiştir. Nükleer ve yapısal grade sonuçlarının kombinasyonu sonucu elde edilen histolojik son grade'de ise, nükleer grade 3 olan olgu saptanmadığı için değişiklik olmamıştır. Histolojik son grade, yapısal grade ile aynı kalmıştır.

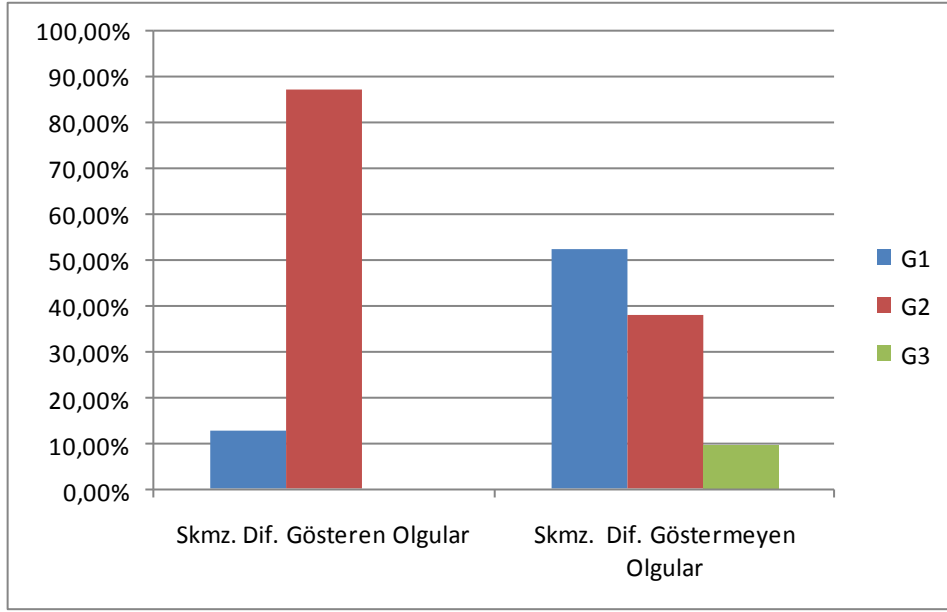
Çalışmamızdaki olguların yaş grupları ve tümör boyutları ile histolojik grade'lerine göre dağılımları Tablo 4.1.2'de verilmiştir. Yaş ve tümör boyutu ile nükleer, yapısal ve son histolojik gradeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.1.2: Yaş ve tümör boyutuna göre olguların histolojik grade dağılımı

		Nükleer Grade			Yapısal/Son Histolojik Grade*		
		G 1	G2	G3	G 1	G 2	G3
Yaş	≤50	3 (%25)	9 (%75)	0 (%)	3 (%25)	8 (%66.)	1 (%8.3)
	>50	16 (%42.1)	22 (%57.9)	0 (%)	20(%52.6)	15(%39.5)	3 (%7.9)
Tümör Boyutu	≤4	14 (%46.7)	16 (%53.3)	0 (%)	17(%56.7)	12 (%40)	1 (%3.3)
	>4	5 (%25)	15 (%75)	0 (%)	6 (%30)	11 (%55)	3 (%15)

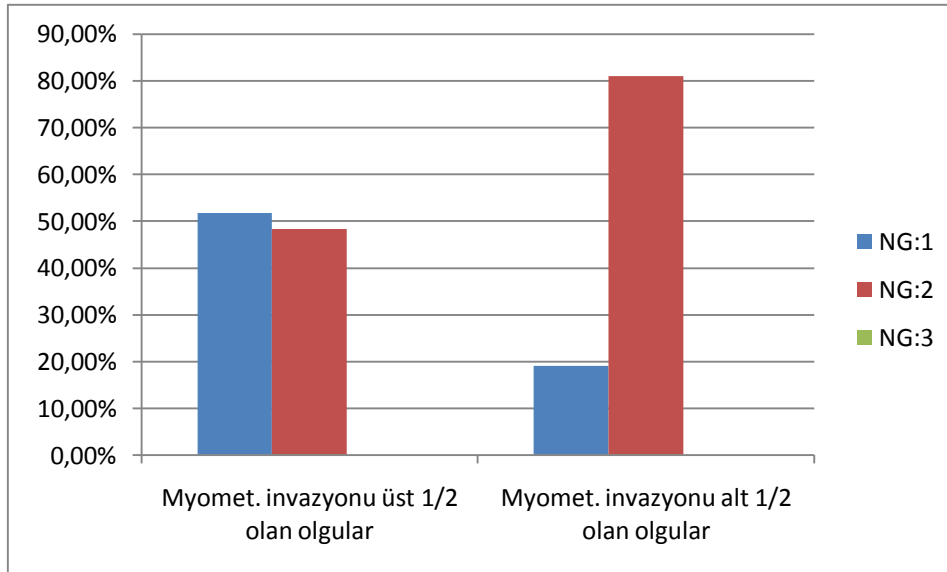
*Olguların yapısal gradeleri ile son histolojik gradeleri aynıdır.

Olguların 8 (%16)'i skuamöz diferansiyasyon gösteren alt tip olarak sınıflandırılmıştır. Skuamöz diferansiyasyon gösteren olguların 2 (%25)'si nükleer grade 1, 6 (%75)'si nükleer grade 2; 1 (%12.5)'i yapısal/son histolojik grade 1, 7 (%87.5)'si yapısal/son histolojik grade 2 olarak tespit edilmiştir. Skuamöz diferansiyasyon göstermeyen 42 olgunun 17 (%40.5)'si nükleer grade 1, 25 (%59.5)'i nükleer grade 2; 22 (%52.4)'si yapısal/son histolojik grade 1, 16 (%38.1)'si yapısal/son histolojik grade 2 ve 4 (%9.5)'ü yapısal/son histolojik grade 3 olarak belirlenmiştir. Skuamöz diferansiyasyonu olan ve olmayan gruplar arasında, nükleer gradeler açısından farklılık anlamlı değil iken ($p>0.05$); yapısal ve son histolojik grade'ler açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.036$) (Şekil 4.1.4).



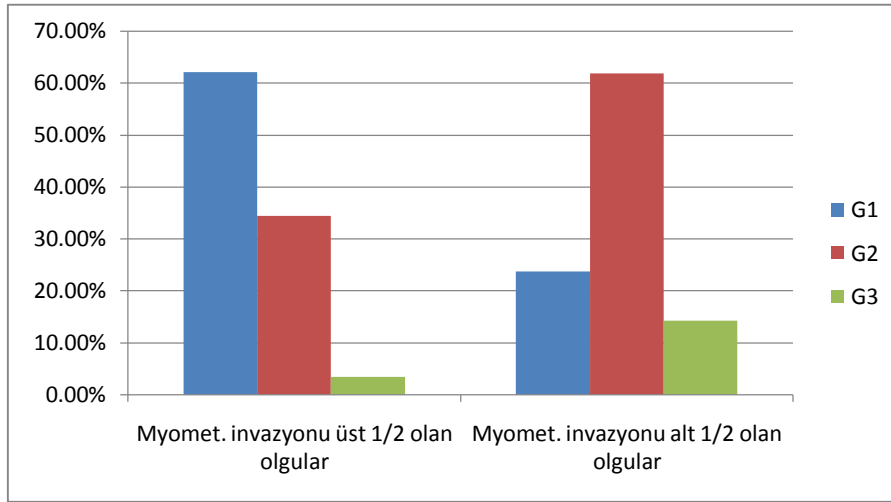
Şekil 4.1.4: Skuamöz diferansiyasyon ile yapısal/son histolojik grade arasındaki ilişki

Myometriumun üst ½'sini invaze eden olguların 15 (%51.7)'i nükleer grade 1, 14 (%48.3)'ü nükleer grade 2 iken; myometrium alt ½'sini invaze eden olguların 4 (%19)'ü nükleer grade 1, 17 (%81)'si nükleer grade 2 olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.1.5). Myometrial invazyon derinliği ile nükleer grade'ler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.019).



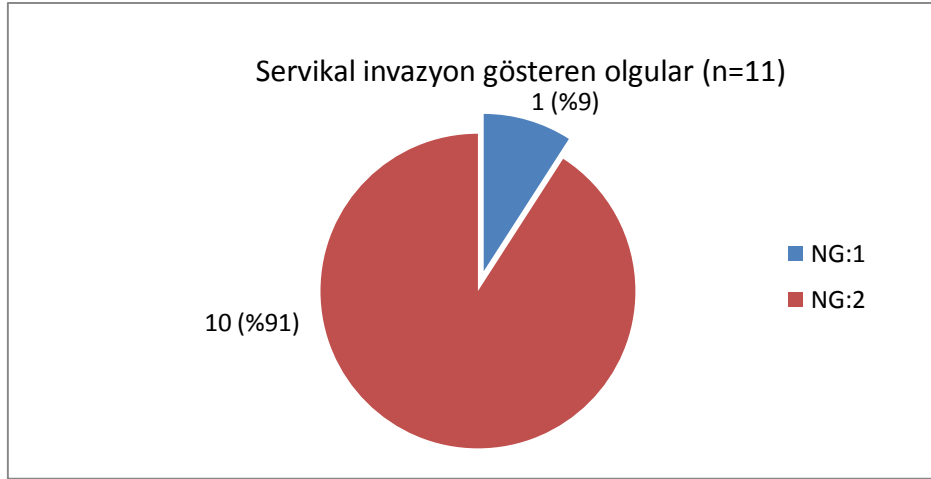
Şekil 4.1.5: Myometrial invazyon derinliği ile nükleer grade arasındaki ilişki

Myometriumun üst ½'sini invaze eden olguların, 18 (%62.1)'i yapısal/son histolojik grade 1, 10 (%34.5)'u yapısal/son histolojik grade 2, 1 (%3.4)'i yapısal/son histolojik grade 3 olarak saptanmıştır. Myometriumun alt ½ sini invaze eden olguların 5 (%23.8)'i yapısal/son histolojik grade 1, 13 (%61.9)'ü yapısal/son histolojik grade 2, 3 (%14.3)'ü yapısal/son histolojik grade 3 olarak belirlenmiştir (Şekil 4.1.6). Myometrial invazyon derinliğine ile yapısal ve son histolojik grade'ler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.022).



Şekil 4.1.6: Myometrial invazyon derinliği ile yapısal/son histolojik grade arasındaki ilişki

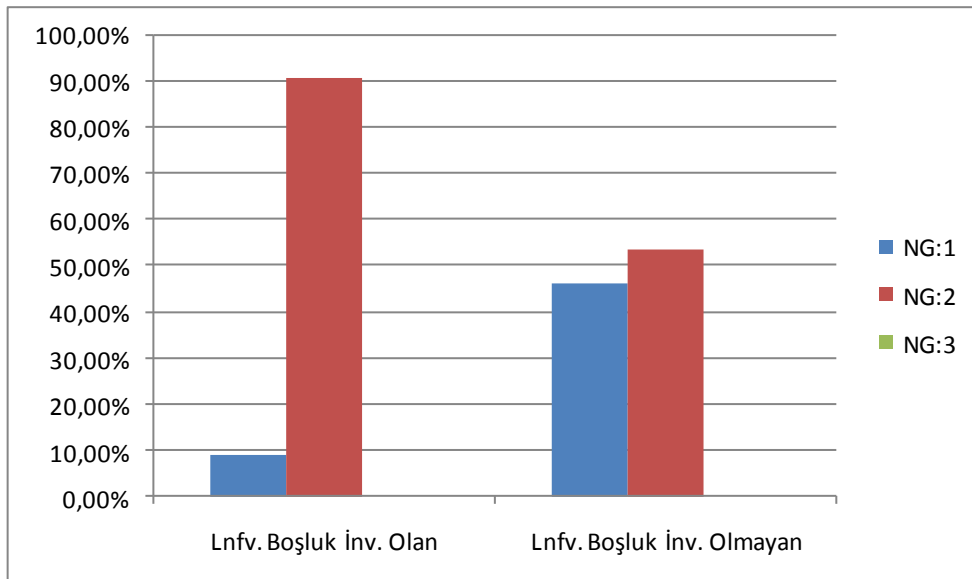
Servikal invazyon gösteren olguların 1 (%9.1)'i nükleer grade 1, 10 (%90.9)'u nükleer grade 2; servikal invazyon göstermeyen olguların 18 (%46.2)'i nükleer grade 1, 21 (%53.8)'i nükleer grade 2 olarak tespit edilmiştir. Servikal invazyon ile nükleer grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0.035) (Şekil 4.1.7). Servikal invazyon ile yapısal ve son histolojik grade'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0.05).



Şekil 4.1.7: Servikal invazyon gösteren olguların nükleer grade dağılımı

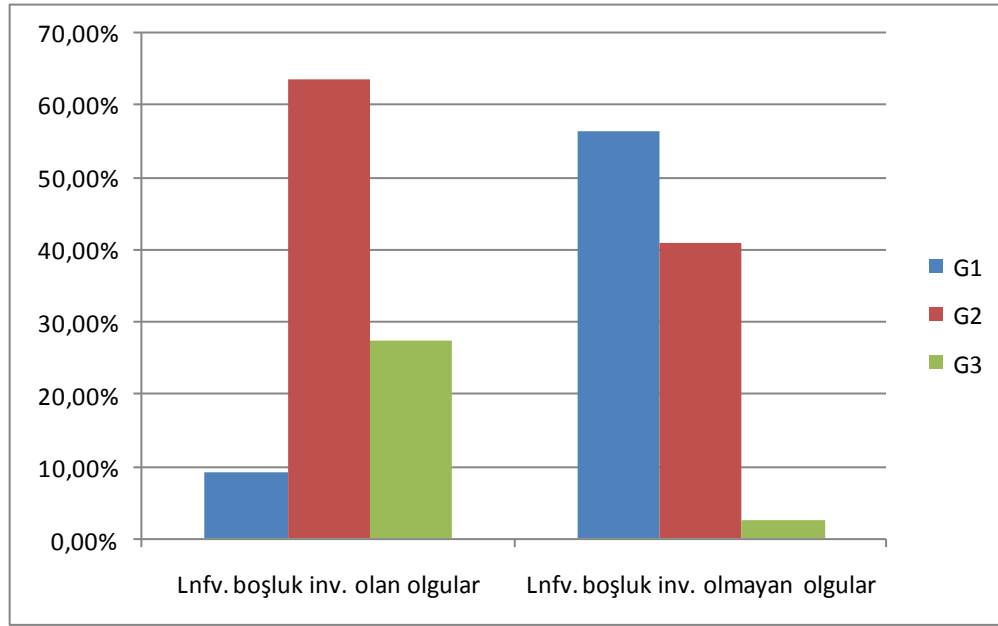
Over ve tuba uterina invazyonu ve lenf nodu metastazı gösteren olgular ile nükleer, yapısal ve son histolojik grade'ler arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Lenfovasküler boşluk invazyonu gösteren 11 olgunun 1 (%9.1)'i nükleer grade 1, 10 (%90.9)'u nükleer grade 2; lenfovasküler boşluk invazyonu göstermeyen 39 olgunun 18 (%46.2)'i nükleer grade 1, 21 (%53.8)'i nükleer grade 2 olarak tespit edilmiştir. Lenfovasküler boşluk invazyonu ile nükleer grade'ler arası ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.035$) (Şekil 4.1.8).



Şekil 4.1.8: Lenfovasküler boşluk invazyonu ile nükleer grade arasındaki ilişki

Lenfovasküler boşluk invazyonu gösteren olguların 1 (%9.1)'i yapısal/son histolojik grade 1, 7 (%63.6)'si yapısal/son histolojik grade 2, 3 (%27.3)'ü yapısal/son histolojik grade 3; lenfovasküler boşluk invazyonu göstermeyen olguların 22 (%56.4)'si yapısal/son histolojik grade 1, 16 (%41)'si yapısal/son histolojik grade 2, 1 (%2.6)'i yapısal/son histolojik grade 3 olarak tespit edilmiştir. Lenfovasküler boşluk invazyonu ile yapısal ve son histolojik grade'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.003$) (Şekil 4.1.9).



Şekil 4.1.9: Lenfovasküler boşluk invazyonu ile yapısal/son histolojik grade arasındaki ilişki

Nöral invazyon gösteren 3 olgunun tamamı (%100), nükleer grade 2; 2 (%66.7)'si yapısal/son grade 2, 1 (%33.3)'i yapısal/son grade 3 olarak tespit edilmiştir. Nöral invazyon ile nükleer, yapısal ve son histolojik grade'ler arası istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (Tablo 4.1.3).

Tablo 4.1.3: Prognostik faktörler ve nükleer, yapısal/son histolojik grade'ler arasındaki ilişki

	Nükleer Grade				Yapısal/Son Histolojik Grade*			
	G1	G2	G3	p	G1	G2	G3	p
SD Var Yok	2 (%25) 17 (%40.5)	6 (%75) 25 (%59.5)	0(%0) 0(%0)	0.693	1 (%12.5) 22 (%52.4)	7 (%87.5) 16 (%38.1)	0 (%0) 4 (%9.5)	0.036
Mİ Üst ½ Alt ½	13 (%50) 4 (%19)	13(%50) 17 (%81)	0(%0) 0(%0)	0.019	16 (%61.5) 5 (%23.8)	9 (%34.6) 13 (%61.9)	1 (%3.8) 3 (%14.3)	0.022
Sİ Var Yok	1 (%9.1) 18 (%46.2)	10 (%90.9) 21 (%53.8)	0 (%0) 0 (%0)	0.035	3 (%27.3) 20 (%51.3)	6 (%54.5) 17 (%43.6)	2 (%18.2) 2 (%5.1)	0.209
Oİ Var Yok	1 (%14.3) 18 (%41.9)	6 (%85.7) 25 (%58.1)	0 (%0) 0 (%0)	0.229	2 (%28.6) 21 (%48.8)	4 (%57.1) 19 (%44.2)	1 (%14.3) 3 (%7)	0.560
TUİ Var Yok	0 (%0) 19 (%39.6)	2 (%100) 29 (%60.4)	0 (%0) 0 (%0)	0.519	1 (%50) 22 (%45.8)	1 (%50) 22 (%45.8)	0 (%0) 4 (%8.3)	0.913
LN Var Yok	1 (%50) 18 (%37.5)	1 (%50) 30 (%62.5)	0 (%0) 0 (%0)	1.000	1 (%50) 22 (%45.8)	1 (%50) 22 (%45.8)	0 (%0) 4 (%8.3)	0.913
LVBİ Var Yok	1 (%9.1) 18 (%46.2)	10 (%90.9) 21 (%53.8)	0 (%0) 0 (%0)	0.035	1 (% 9.1) 22 (%56.4)	7 (%63.6) 16 (%41)	3 (%27.3) 1 (%2.6)	0.003
Nİ Var Yok	0 (%0) 19 (%40.4)	3 (%100) 28 (%59.6)	0 (%0) 0 (%0)	0.279	0 (%0) 23 (%48.9)	2 (%66.7) 21 (%44.7)	1 (%33.3) 3 (%6.4)	0.115

SD (Skumöz diferansiyasyon), Mİ (Myometrial invazyon), Sİ (Servikal invazyon), Oİ (Over invazyonu), TUİ (Tuba uterina invazyonu), LN (Lenf nodu), LVBİ (Lenfovasküler boşluk invazyonu), Nİ (Nöral invazyon)

*Olguların yapısal gradeleri ile son histolojik gradeleri aynıdır.

Çalışmada yer alan 50 endometrioid karsinom olgusunun evrelerine göre nükleer, yapısal ve son histolojik grade'lerinin dağılımları Tablo 4.1.4'de verilmiştir. Olguların evrelerine göre dağılımları gruplar arasında yeterli olmadığından, histolojik grade'ler bakımından istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

Tablo 4.1.4: Olguların evrelerine göre histolojik grade dağılımları

Evre	Nükleer Grade			Yapısal/Son Histolojik Grade*		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
IA	13 (%59.1)	9 (%40.9)	0 (%0)	14 (%63.6)	7 (%31.8)	1 (%4.5)
IB	3 (%27.3)	8 (%72.7)	0 (%0)	4 (%36.4)	6 (%54.5)	1 (%9.1)
II	1 (%14.3)	6 (%85.7)	0 (%0)	2 (%28.6)	4 (%57.1)	1 (%14.3)
IIIA	1 (%14.3)	6 (%85.7)	0 (%0)	2 (%28.6)	5 (%71.4)	0 (%0)
IIIC1	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)
IVB	0 (%0)	2 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%50)	1 (%50)

*Olguların yapısal gradeleri ile son histolojik gradeleri aynıdır.

4.2. Nükleer Morfometrik Bulgular ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Elli adet endometrioid karsinom olgusunun MNA değeri 189.93 μm^2 , ML değeri 18.70 μm , MW değeri 13.28 μm , MC değeri 55.71 μm olarak saptanmıştır (Tablo 4.2.1).

Tablo 4.2.1: Olguların ortalama nükleer morfometrik ölçüm değerleri

Olgular	MNA (μm^2)	ML (μm)	MW (μm)	MC (μm)
Olgu 1	127.19	15.51	10.78	46.26
Olgu 2	155.53	17.04	12.22	52.57
Olgu 3	132.39	15.75	11.45	48.43
Olgu 4	228.64	20.41	15.16	62.55
Olgu 5	144.57	16.05	11.73	49.75
Olgu 6	183.52	19.08	13.07	57.47
Olgu 7	151.26	17.73	11.65	52.55
Olgu 8	178.57	19.06	12.35	55.79
Olgu 9	166.64	17.32	13.02	52.98
Olgu 10	192.20	20.12	12.70	57.81
Olgu 11	182.59	18.41	12.97	54.72
Olgu 12	198.86	19.61	13.18	57.53
Olgu 13	156.58	17.24	11.99	50.93
Olgu 14	160.93	17.13	12.20	51.09
Olgu 15	209.81	19.56	13.97	59.01

Olgular	MNA (µm²)	ML (µm)	MW (µm)	MC (µm)
Olgu 16	185.95	18.49	13.20	55.20
Olgu 17	201.51	19.46	13.29	57.23
Olgu 18	160.50	16.97	12.36	51.30
Olgu 19	174.43	18.13	12.89	54.22
Olgu 20	158.94	17.60	12.13	52.14
Olgu 21	233.27	21.10	14.68	62.61
Olgu 22	255.60	21.15	15.67	63.93
Olgu 23	186.07	18.64	13.22	55.19
Olgu 24	221.50	19.57	14.94	59.62
Olgu 25	162.83	17.33	12.39	51.77
Olgu 26	199.06	18.65	13.90	56.23
Olgu 27	181.26	18.39	13.02	54.38
Olgu 28	226.31	20.17	14.77	60.63
Olgu 29	230.87	21.02	14.54	61.03
Olgu 30	191.71	18.56	13.55	55.49
Olgu 31	221.11	19.75	14.68	59.03
Olgu 32	232.72	20.16	15.20	59.78
Olgu 33	234.09	20.12	15.35	60.45
Olgu 34	160.64	17.17	12.39	50.75
Olgu 35	213.24	19.50	14.42	58.37
Olgu 36	190.34	19.32	12.99	55.85
Olgu 37	272.50	21.96	15.97	64.97
Olgu 38	190.04	18.22	13.81	54.68
Olgu 39	201.12	19.16	13.84	56.55
Olgu 40	128.48	16.02	10.54	46.53
Olgu 41	230.10	20.95	14.25	61.13
Olgu 42	203.76	19.07	14.11	57.58
Olgu 43	222.94	19.76	14.67	59.59
Olgu 44	194.93	19.40	13.30	57.54
Olgu 45	182.33	18.51	12.85	55.70
Olgu 46	194.53	19.85	12.93	57.16
Olgu 47	160.67	17.58	12.10	51.45
Olgu 48	254.44	21.27	15.47	63.57
Olgu 49	137.25	16.32	11.07	47.94
Olgu 50	132.23	15.63	11.02	46.63

MNA (Mean Nuclear Area: Ortalama Nükleer Alan), ML (Mean Length: Ortalama Nükleer Uzun Çap), MW (Mean Width: Ortalama Nükleer Kısa Çap), MC (Mean Circumference: Ortalama Nükleus Çevresi)

Skuamöz diferansiyasyon gösteren karsinom olgularının MNA değeri 203.19 µm², MC değeri 57.56 µm, ML değeri 19.40 µm, MW değeri 13.65 µm; skuamöz

diferansiyasyon göstermeyen olguların MNA değeri 187.40 μm^2 , MC değeri 55.36 μm , ML değeri 18.57 μm , MW değeri 13.21 μm olarak tespit edilmiştir.

Myometrial invazyonu üst ½'de sınırlı olan olguların MNA değeri 187.19 μm^2 , MC değeri 55.67 μm , ML değeri 18.70 μm , MW değeri 13.18 μm ; alt ½'de sınırlı olan olguların MNA değeri 193.71 μm^2 , MC değeri 55.78 μm , ML değeri 18.70 μm , MW değeri 13.41 μm olarak tespit edilmiştir.

Servikal invazyon gösteren olguların MNA değeri 181.53 μm^2 , MC değeri 54.37 μm , ML değeri 18.35 μm , MW değeri 12.96 μm ; invazyon göstermeyen olguların MNA değeri 192.30 μm^2 , MC değeri 56.09 μm , ML değeri 18.80 μm , MW değeri 13.37 μm olarak tespit edilmiştir.

Over invazyonu gösteren olguların MNA değeri 185.41 μm^2 , MC değeri 54.62 μm , ML değeri 18.17 μm , MW değeri 13.15 μm ; invazyon göstermeyen olguların MNA değeri 190.67 μm^2 , MC değeri 55.89 μm , ML değeri 18.78 μm , MW değeri 13.30 μm olarak tespit edilmiştir.

Tuba uterina invazyonu gösteren olguların MNA değeri 193.91 μm^2 , MC değeri 55.28 μm , ML değeri 18.39 μm , MW değeri 13.34 μm ; invazyon göstermeyen olguların MNA değeri 189.77 μm^2 , MC değeri 55.73 μm , ML değeri 18.71 μm , MW değeri 13.28 μm olarak tespit edilmiştir.

Lenf nodu metastazı gösteren olguların MNA değeri 205.56 μm^2 , MC değeri 58.25 μm , ML değeri 19.09 μm , MW değeri 13.95 μm ; metastaz göstermeyen olguların MNA değeri 189.28 μm^2 , MC değeri 55.61 μm , ML değeri 18.68 μm , MW değeri 13.25 μm olarak tespit edilmiştir.

Lenfovasküler boşluk invazyonu gösteren olguların MNA değeri 196.88 μm^2 , MC değeri 56.68 μm , ML değeri 18.99 μm , MW değeri 13.45 μm ; lenfovasküler boşluk invazyonu göstermeyen olguların MNA değeri 187.97 μm^2 , MC değeri 55.44 μm , ML değeri 18.62 μm , MW değeri 13.23 μm olarak tespit edilmiştir.

Nöral invazyona sahip olguların MNA değeri 218.48 μm^2 , MC değeri 59.21 μm , ML değeri 19.64 μm , MW değeri 14.48 μm ; nöral invazyonu olmayan olguların MNA değeri 188.11 μm^2 , MC değeri 55.49 μm , ML değeri 18.64 μm , MW değeri 13.20 μm olarak tespit edilmiştir.

Olguların evrelerine göre dağılımları ve MNA, MC, ML, MW'yi içeren nükleer morfolometrik ölçüm değerleri Tablo 4.2.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2.2: Olguların evrelerine göre ortalama nükleer morfolometrik ölçüm değeri

Evre	MNA (μm^2)	MC (μm)	ML (μm)	MW (μm)
IA	190.18	56.04	18.80	13.33
IB	192.24	55.58	18.73	13.28
II	186.98	55.50	18.77	13.12
IIIA	188.15	55.03	18.37	13.23
IIIC1	155.53	52.58	17.04	12.22
IVB	208.26	57.51	19.14	13.94

Skumöz diferansiyasyon varlığı, myometrial invazyon derinliği, serviks, over, tuba uterina tutulumu, lenf nodu metastazı, lenfovasküler boşluk invazyonu, nöral invazyon ve evre gibi prognostik faktörler ile MNA, MC, ML, MW değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Olguların prognostik faktörlere göre nükleer morfolometrik ölçüm değeri Tablo 4.2.3’de verilmiştir.

Tablo 4.2.3: Prognostik faktörlere göre ortalama nükleer morfolometrik ölçüm değerleri

	MNA (μm^2)	MC (μm)	ML (μm)	MW (μm)
Skuamöz Dif.				
Var	203.19	57.56	19.40	13.65
Yok	187.40	55.36	18.57	13.21
Myometrial İnv.				
Üst ½	187.19	55.67	18.70	13.18
Alt ½	193.71	55.78	18.70	13.41
Servikal İnv.				
Var	181.53	54.37	18.35	12.96
Yok	192.30	56.09	18.80	13.37
Over İnv.				
Var	185.41	54.62	18.17	13.15
Yok	190.67	55.89	18.78	13.30
Tuba İnv.				
Var	193.91	55.28	18.39	13.34
Yok	189.77	55.73	18.71	13.28
Lenf Nodu				
Var	205.56	58.25	19.09	13.95
Yok	189.28	55.61	18.68	13.25
Vasküler İnv.				
Var	196.88	56.68	18.99	13.45
Yok	187.97	55.44	18.62	13.23
Nöral İnv.				
Var	218.48	59.21	19.64	14.48
Yok	188.11	55.49	18.64	13.20

Nükleer grade 1 olan olguların MNA değeri $188.92 \mu\text{m}^2$, MC değeri $55.66 \mu\text{m}$, ML değeri $18.65 \mu\text{m}$, MW değeri $13.29 \mu\text{m}$; nükleer grade 2 olan olguların MNA değeri $190.55 \mu\text{m}^2$, MC değeri $55.75 \mu\text{m}$, ML değeri $18.73 \mu\text{m}$, MW değeri $13.27 \mu\text{m}$ olarak tespit edilmiştir.

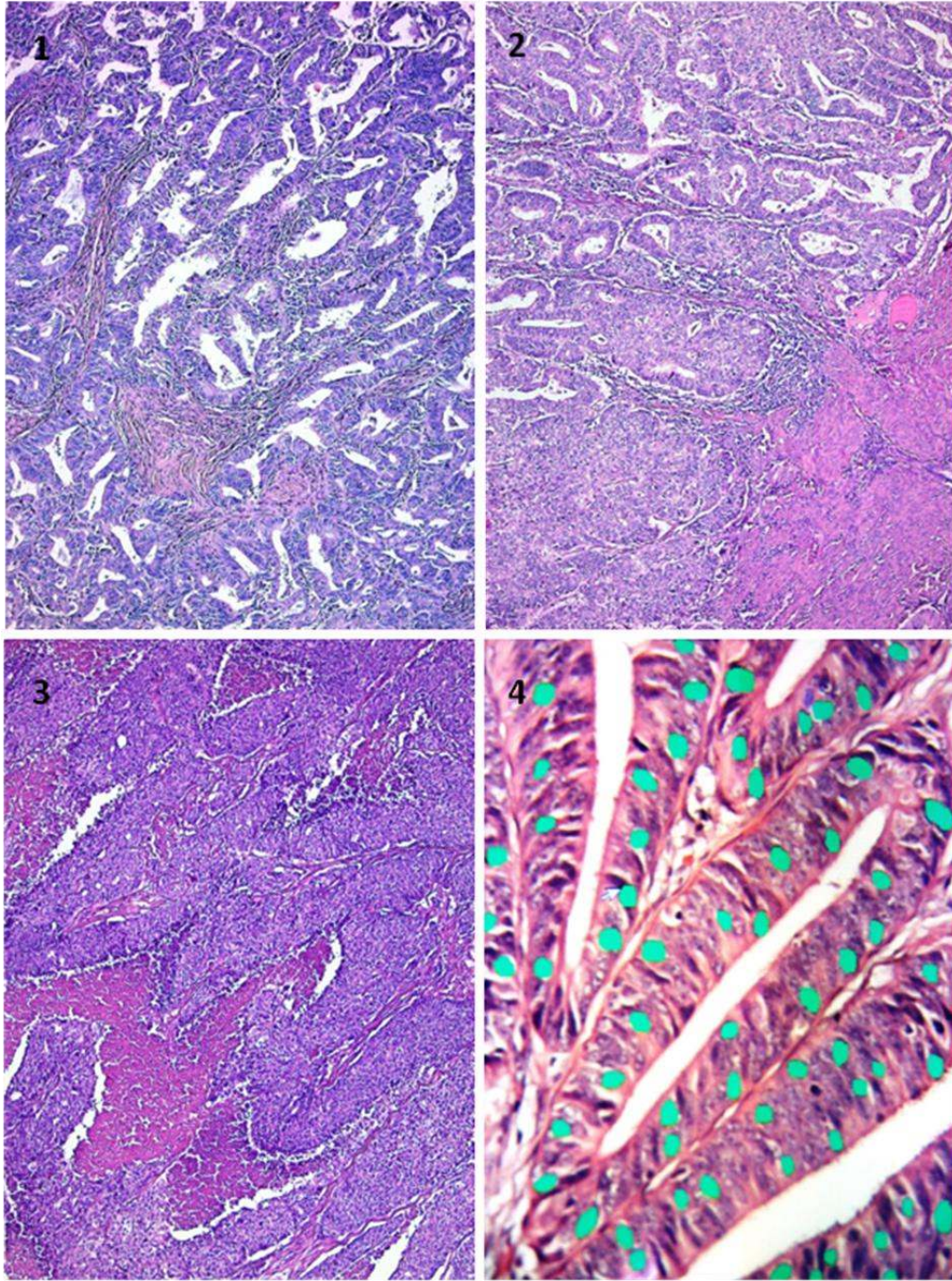
Yapısal/son histolojik grade 1 olan olguların MNA değeri $178.73 \mu\text{m}^2$, MC değeri $54.26 \mu\text{m}$, ML değeri $18.22 \mu\text{m}$, MW değeri $12.86 \mu\text{m}$; yapısal/son histolojik grade 2 olan olguların MNA değeri $204.29 \mu\text{m}^2$, MC değeri $57.64 \mu\text{m}$, ML değeri $19.38 \mu\text{m}$, MW değeri $13.77 \mu\text{m}$ olarak; yapısal/son histolojik grade 3 olan olguların MNA değeri $171.78 \mu\text{m}^2$, MC değeri $52.95 \mu\text{m}$, ML değeri $17.54 \mu\text{m}$, MW değeri $12.89 \mu\text{m}$ olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.2.4).

Tablo 4.2.4: Olguların histolojik grade'lerine göre ortalama nükleer morfolometrik ölçüm değeri

		MNA (μm^2)	MC (μm)	ML (μm)	MW (μm)
Nükleer Grade	G1	188.92	55.66	18.65	13.29
	G2	190.55	55.75	18.73	13.27
	G3	-	-	-	-
Yapısal/Son Histolojik Grade	G1	178.73	54.26	18.22	12.86
	G2	204.29	57.64	19.38	13.77
	G3	171.78	52.95	17.54	12.89

Nükleer grade'ler ile MNA, MC, ML, MW değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$). Yapısal ve son histolojik grade'ler ile MNA, MC, ML değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenirken ($p=0.029$, $p=0.017$, $p=0.027$). MW değeri ile ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.3. Resimler

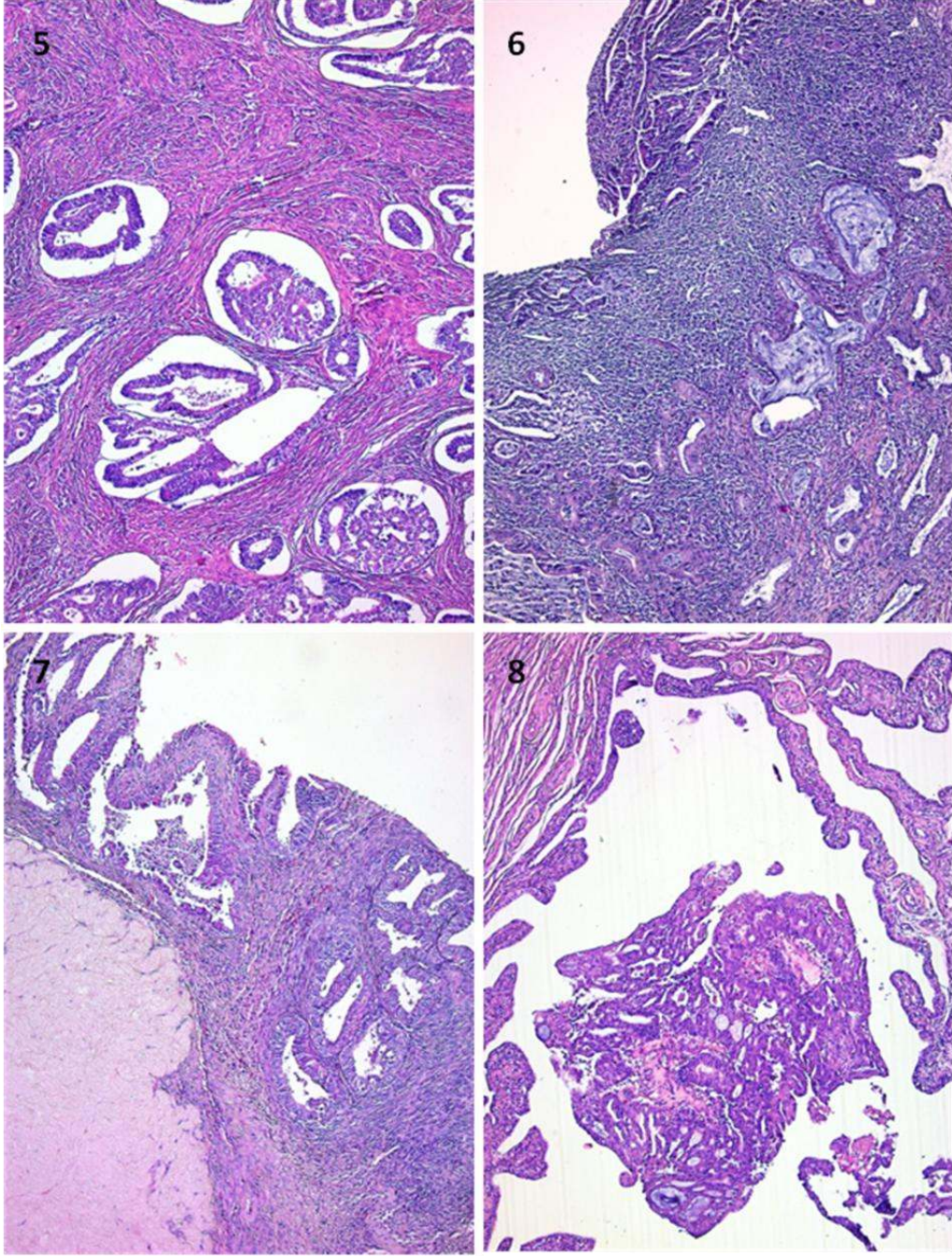


Resim 1: FIGO grade 1 (Solid komponent oranı %5'den az) (Olgu 46)

Resim 2: FIGO grade 2 (Solid komponent oranı %6-50) (Olgu 18)

Resim 3: FIGO grade 3 (Solid komponent oranı %50'nin üzerinde) (Olgu 42)

Resim 4: Tümör dokusunda morfometrik olarak nükleer alan ölçümü (Olgu 16)

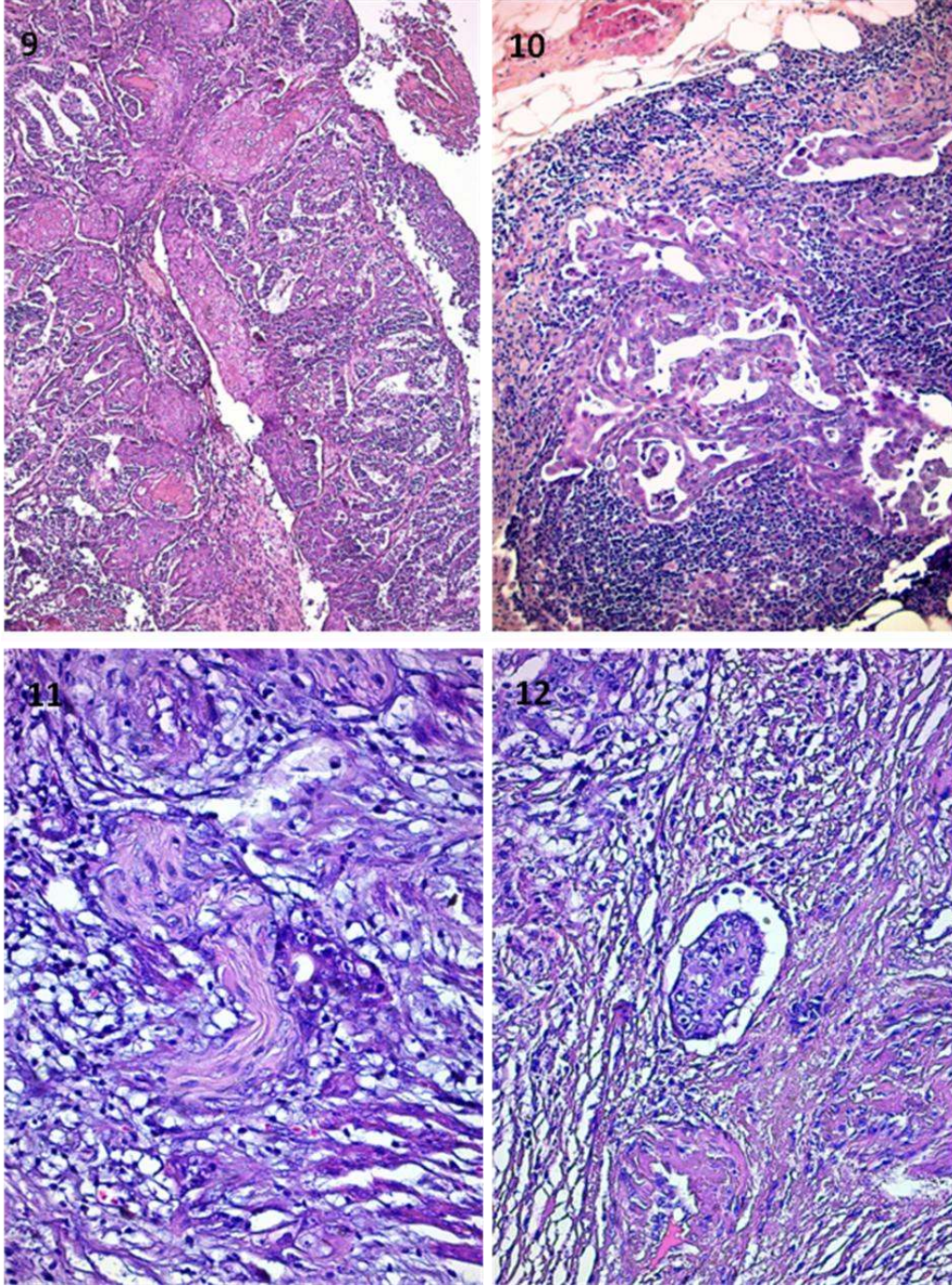


Resim 5: Myometrial invazyon alanı (Olgu 34)

Resim 6: Servikal stromal invazyon (Olgu 38)

Resim 7: Over invazyonu (Olgu 5)

Resim 8: Tuba uterina invazyonu (Olgu 50)



Resim 9: Skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom (Olgu 41)

Resim 10: Lenf nodu metastazı (Olgu 2)

Resim 11: Nöral invazyon (Olgu 38)

Resim 12: Lenfovasküler boşluk invazyonu (Olgu 38)

5. TARTIŞMA

Endometrial karsinom kadın genital sisteminde görülen en yaygın malignitedir (3). Az gelişmiş ülkelere göre, Birleşik Devletler’de ve Avrupa’da 10 kat daha sıktır ve meme, akciğer ve kolorektal karsinomlardan sonra dördüncü en sık tanı konulan kanser tipidir (11).

Endometrioid karsinom, tip 1 endometrial adenokarsinom grubu içerisinde yer alan en yaygın morfolojik subtip olup, tüm endometrial karsinomların yaklaşık %80’ini oluşturur (11,29,42). Çalışmamızda, 2001-2011 yılları arasında tanı alan tüm endometrial karsinom olgularının %90’ının endometrioid tip karsinom olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen 50 adet endometrioid karsinom olgusunun 8 (%16)’inin skuamöz diferansiasyon gösteren subtip olduğu gözlenmiştir. Endometrioid karsinomun daha nadir görülen tipleri olan villoglandüler, sekretuar ve silyalı alt tiplere ve müsinöz karsinoma rastlanmamıştır.

Tip 2 tümörler morfolojik olarak nonendometrioid histolojiye sahip olup, sıklıkla seröz, daha az sıklıkla da berrak hücreli tipleri içerirler (18). Seröz karsinomlar, tüm endometrial karsinomların %10’unu oluşturur (49). 2001-2011 yılları arasında arşivimizde tanı alan seröz karsinomların oranı %6.6’dır. Bunların dışında 2 adet mikst tümör (berrak hücreli komponent içeren endometrioid karsinom), 1 adet malign mikst müllerian tümör tespit edilmiştir.

Endometrioid tip endometrial karsinom olgularının ortalama görülme yaşı 50-59’dur (4,24). Çalışmamızdaki olguların yaş ortalaması da 58,54 (SD±11,375) olarak literatür ile benzer oranda saptanmıştır.

Endometrial karsinomların rekürens riskini belirleyen prognostik faktörler, uterin ve ekstrauterin olmak üzere iki grupta incelenmektedir (4). Uterin faktörler arasında en başta histolojik grade’leme yer almaktadır ve endometrioid tümörler FIGO 2009 sistemine göre yapısal ve nükleer özelliklerine dayanılarak grade’lenmektedir (4,43). FIGO sisteminde yapısal olarak grade 1 ve grade 2 olarak değerlendirilen olgularda belirgin nükleer atipi varlığında tümörün grade’i bir ileri grade olacak şekilde artırılır (42). Belirgin nükleer atipi varlığı grade 3 nükleer atipi anlamına gelmektedir (4). Serimizdeki olguların 19 (%38)’u nükleer grade 1, 31 (%62)’i nükleer grade 2 olarak tespit edilmiş, nükleer grade 3 olan olgu

saptanmamıştır. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen olguların yapısal grade'leri ile son histolojik grade'leri aynı kalmış, değişim göstermemiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların 23 (%46)'ü yapısal/son histolojik grade 1, 23 (%46)'ü yapısal/son histolojik grade 2, 4 (%8)'ü yapısal/son histolojik grade 3 olarak tespit edilmiştir.

Histolojik grade, tek başına önemli bir prognostik faktör olup, yapılan çalışmalarda yaş, evre, myometrial invazyon derinliği gibi diğer pek çok prognostik faktör ile son derece ilişkili olduğu bildirilmiştir (4). Çalışmamızda da, nükleer grade ile servikal invazyon, lenfovasküler boşluk invazyonu ve myometrial invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş ve ayrıca yapısal/son histolojik grade'lerin skuamöz diferansiyasyon varlığı, lenfovasküler boşluk invazyonu ve myometrial invazyon derinliği ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda skuamöz diferansiyasyon varlığı ile yapısal/son histolojik gradeler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptamış olmamız, skuamöz komponentin diferansiyasyon derecesinin glandüler komponent ile paralel olduğu yönündeki literatür bilgileri ile uyumluluk göstermiştir (4).

Myometrial invazyon, önemli bir prognostik gösterge olup, invazyon varlığı kadar, derinliğinin değerlendirilmesi de evrelemede oldukça önemlidir (4,45,62). FIGO 2009 evreleme sisteminde myometrium üst ½'sini invaze eden olgular evre IA; myometrium alt ½'sini invaze eden olgular ise evre IB olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir (44). Çalışmamıza alınan olguların 29 (%58)'unun myometrial invazyon derinliği üst ½, 21 (%42)'inin ise alt ½ olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda myometrial invazyon derinliği ile nükleer, yapısal/son histolojik grade'ler arasındaki ilişkiye baktığımızda sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.019$, $p=0.022$). Myometrial invazyon derinliği üst ½'de olan olguların %51.7'sinin nükleer grade 1; myometrial invazyon derinliği alt ½'de olan olguların %81'inin nükleer grade 2 olarak saptanması, nükleer grade arttıkça myometrial invazyon derinliğinin arttığı şeklinde yorumlanmıştır.

Myometrial invazyon derinliği ile nükleer grade arasındaki ilişki, benzer şekilde yapısal/son histolojik grade arasında da gözlenmiştir. Myometrial invazyon derinliği üst ½'de sınırlı kalan olguların çoğu (%62.1) yapısal/son histolojik grade 1 iken; myometrial invazyonu alt ½'ye uzanan olguların çoğu (%61.9) yapısal/son histolojik grade 2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda myometrial invazyon derinliği

artıkça yapısal/son histolojik grade'in -nükleer grade'de olduğu gibi- artış gösteriyor olması dikkat çekicidir.

Servikal invazyon varlığı rekürens için artmış risk ile ilişkilidir (4). Servikal invazyonun histolojik grade, myometrial invazyon derinliği ve tümör boyutu ile ilişkili olduğunu gösteren kaynaklar mevcuttur (4). Servikal tutulumu olan hastaların, uterin korpusta sınırlı tümörü olan hastalara oranla, kötü klinik seyir gösterdiği bilinmektedir (65). FIGO 2009 evreleme sisteminde, yalnızca servikal stromal invazyon varlığında servikal tutulumdan söz edilmektedir ve bu gruptaki hastalar evre II olarak kabul edilmektedir (4,11). Endoservikal yüzey epitelinde ve glandlarda sınırlı tutulum, evreyi etkilememektedir. Bu yeni evreleme sistemine göre olgularımızın %22'si servikal stromal invazyon göstermekte iken, %78'inde invazyon izlenmemiştir. Servikal invazyon gösteren olguların çoğunun (%90.9), invazyon göstermeyen olguların ise %53.8'inin nükleer grade 2 olarak saptanması bize servikal invazyonun nükleer grade ile pozitif yönde ilişkili olduğunu düşündürmüş olup, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Endometrioid adenokarsinomlarda vasküler boşluk invazyonunun sık olmadığı (yaklaşık %10-20), seröz karsinomlarda ise %35-95 oranında olduğu bilinmektedir (4,43). Olgularımızın da yalnızca %22'sinde lenfovasküler boşluk invazyonu gözlenmiş olması literatür verileri ile uyumludur.

Lenfovasküler boşluk invazyonu varlığı, endometrial karsinomun bütün tipleri için rekürens ve hastalığa bağlı ölüm riskini artıran bağımsız bir prognostik faktördür (66). Birçok çalışmada vasküler boşluk invazyonu sıklığının, agresif hücre tipi, yüksek histolojik grade ve myometrial invazyon derinliği ile arttığı gösterilmiştir (4,43). Çalışmamızda lenfovasküler boşluk invazyonu ile histolojik grade'ler arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, bu grupta yer alan olguların büyük bir kısmının yüksek nükleer grade'li ve aynı zamanda yüksek yapısal ve son histolojik grade'lere sahip olduğunu gözlemledik. Bu bulgu, literatür bilgileri ile uyumlu olarak lenfovasküler boşluk invazyonunun nükleer, yapısal ve son histolojik grade ile ilişkili olduğu ve sıklığının histolojik grade ile birlikte artış gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır.

Hücrelerin belli kısımlarının uzunlukları, çapları, çevreleri, hiperkromazi dereceleri gibi çeşitli parametreler ile yapılan ölçümleri temel olarak konu alan

nükleer morfometrik incelemeler, pekçok farklı sistemde uygulama alanı bulmuştur. Bu ölçümler ile premalign lezyonların malign değişime uğrama riskleri ve tümörlerin metastatik potansiyelleri belirlenmeye çalışılmış, nükleer morfometrik parametrelerin diğer prognostik parametreler ve sağkalım ile ilişkileri araştırılmıştır.

Morfometrik ölçümler, pek çok farklı neoplastik ve nonneoplastik dokuda olduğu gibi endometrial dokuda da yaygın olarak kullanılmıştır. Bu çalışmaların çoğu EIN ve endometrial hiperplazi olgularını içerirken, endometrial karsinomlarda yapılan çalışma sayısı daha azdır (6-10,37,96-103).

EIN lezyonlarında morfometrik yöntemler ile elde edilen bir D-skoru ve bu skora dayalı bir sınıflandırma, patoloji alanında güncel gelişmeler arasında yer almaktadır (6-9). Endometriumun prekanseröz lezyonlarının morfometrik özelliklerini değerlendiren bu çalışmalarda, ileride endometrial karsinom gelişimi için yüksek riske sahip olan grupları belirlemek hedeflenmiştir (6,7).

Endometriumun prekanseröz lezyonlarının karsinoma dönüşüm risklerini öngörmek kadar; endometrial karsinomların histopatolojik grade'lerinin belirlenmesi de son derece önemlidir (99). Klinik uygulamadaki tedavi yönteminin belirlenmesi kararı patolog tarafından subjektif olarak belirlenen histopatolojik grade'e göre verilmektedir (99). Endometrial karsinomlarda FIGO'nun önerdiği yapısal ve nükleer özelliklerin her ikisinin de kullanıldığı grade'leme sistemini daha objektif hale getirmek için morfometrik ölçümlerden yararlanılması gerektiği savunulmuştur. Morfometri ile yapılan nükleer grade'lemenin prognostik bilgiyi geliştirebileceği düşünülmüş; endometrial karsinomlarda morfometri ile elde edilen ölçümlerin, prognostik faktörler ile olan ilişkilerini inceleyen ve her birinin prognostik faktör olarak önemini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır (10,73,96). Ortalama en kısa nükleer çap ile DNA indeksi kombinasyonunun evre 1 endometrial karsinomlu hastalarda sağkalımı öngörmeye %95 oranında spesifik ve %100 sensitif bir yöntem olduğu bildirilmiştir (10).

Salvesen ve ark., endometrioid karsinomları içeren 115 olguluk bir seride, ortalama nükleer çevrenin prognozu etkileyen güçlü bir parametre olduğunu göstermiştir (96). Yanı sıra ortalama nükleer alan, en uzun ve en kısa nükleer çap ve nükleer çevre gibi morfometrik parametrelerin histolojik tip, histolojik grade, DNA indeksi ve progesteron reseptör konsantrasyonu gibi prognostik parametreler ile

anlamli ölçüde ilişkili olduğu ve bu parametrelerin “univariate” çalışmalarda sağkalımı önemli ölçüde etkilediği tespit edilmiştir (96).

Endometrial karsinomlu hastalarda nükleer morfolometrik ölçümler ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışmada ise, en kısa nükleer çapın sağkalımı etkileyen önemli bir prognostik faktör olduğu gözlenmiştir (10,97,101,102).

Çalışmamızda subjektif yöntem ile değerlendirdiğimiz nükleer grade’leme sonrasında, morfolometrik yöntemler ile tüm olgularda belirlediğimiz MNA, ML, MW, MC değerlerinin prognostik faktörler ile ilişkisini inceledik. Bu ölçümler ile nükleer grade, skuamöz differansiasyon, myometrial invazyon derinliği, serviks, over, tuba uterina invazyonları, lenf nodu metastazı, lenfovasküler boşluk invazyonu, nöral invazyon ve evre gibi prognostik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamli ilişki saptamadık. MNA, MC ve ML değerlerinin yalnızca yapısal ve son histolojik gradeler ile istatistiksel olarak anlamli ilişki gösterdiğini gözlemledik. Çalışmamız literatürde Salvesen ve ark.’nın yaptığı, MNA, MC ve ML ölçümlerinin histolojik grade ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma ile ortak sonuçlar içermektedir (96).

Endometrial karsinomlu hastalarda morfolometrik ölçümlere dayanarak objektif olarak nükleer grade belirlenmesinin, subjektif olarak verilen nükleer grade’e göre sağkalım ile daha yakın ilişkili olabileceği düşünölmüştür. Hachisuga ve ark.’nın yaptığı 219 olgulu bu çalışmada nükleer pleomorfizm objektif olarak en kısa nükleer çaptaki değişiklikler ile temsil edilmiş ve bu sisteme göre belirlenen nükleer grade ile yapısal grade kombine edilerek son histolojik grade’e ulaşılmış ve bu değerler hastaların sağkalım değerleri ile karşılaştırılmıştır. Bu yöntem ile verilen nükleer grade’in sağkalım ile ilişkili olduğu, ancak uygulanabilirliğinin zaman alıcı olduğu ve pratik olmadığı belirtilmiştir (97).

Çalışmamızda nükleer grade ile MNA, ML, MW, MC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamli ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda nükleer grade’lere göre değerlendirildiğinde olgu dağılımının dengeli olmaması ve grade 3 olan olgu olmamasının bu sonuca yol açmış olabileceği düşöncesindeyiz.

Çalışmamızda MNA, ML ve MC değerleri ile nükleer grade arasında anlamli bir ilişki saptamamış olmamıza rağmen, bu parametreler ile yapısal ve son histolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamli ilişki gözlenmiştir. Daha geniş serilerde

yapılacak olan morfometrik çalışmalar ile bu gözlemimizin sınanması gerektiği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda klasik (subjektif) yöntem ile belirlenen nükleer grade'lerin myometrial invazyon derinliği, servikal invazyon ve lenfovasküler boşluk invazyonu varlığı ile ilişkili olması; buna rağmen morfometrik ölçüm değerlerimizin prognostik faktörler ile genel olarak ilişkili olmaması (yalnızca yapısal ve son histolojik grade ile ilişki saptanmıştır) bize morfometrik ölçümün klasik grade'leme sisteminden üstün olmadığını düşündürmüştür.

DNA yoğunluğunun artması ile oluşan nükleer hiperkromaziyi de değerlendirebilen dansitometrik ve hücrelerin üç boyutlu özelliklerini belirleyen stereolojik yöntemlerin de dahil edildiği ayrıntılı morfometrik incelemeler yapılması ve bu bulguların daha geniş serilerde değerlendirilmesi, benzer örnekleri konu edinen morfometrik çalışmaların değerini ortaya koyacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya dahil edilen 50 adet adenokarsinom olgusunun tamamı endometrioid subtiptedir.
2. Çalışmaya dahil edilen olguların 8 (%16)'i skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid subtip olarak değerlendirilmiş olup, serimizde villoglandüler, sekretuar ve silyalı alt tipler gözlenmemiştir.
3. Olguların yaş ortalaması 58,54 (SD±11,375) olup, 12 (%24)'si 50 yaş ve altında, 38 (%76)'i 51 yaş ve üzerindedir. En düşük görülme yaşı 38 yaş olup, 40 yaşın altında 2 adet olgu saptanmıştır. Literatürde endometrioid tip endometrial karsinom olgularının ortalama görülme yaş aralığı 50-59'dur ve 40 yaşın altındaki kadınlarda yaygın olmadığı bildirilmektedir (4,12,24).
4. Tümörlerin ortalama boyutu 3.83 (SD±1.96) cm olarak saptanmıştır.
5. Çalışmaya alınan olguların %58'inde myometrial invazyon derinliği üst ½'de sınırlı olarak saptanmıştır. Olguların %22'sinde servikal invazyon, %14'ünde over invazyonu, %4'ünde tuba uterina invazyonu, %4'ünde lenf nodu tutulumu, %22'sinde lenfovasküler boşluk invazyonu, %6'sında nöral invazyon gözlenmektedir. Pozitif periton sitolojisine rastlanılmamıştır. Literatürde endometrioid karsinom olgularının çoğunun düşük grade'li, minimal myometrial invazyon gösteren, uterus dışına yayılım yapmamış tümörler olduğu bildirilmektedir (104). Çalışmamızda saptanan bulgular, literatür bilgilerini desteklemektedir.
6. Olguların %44'ü evre IA, %22'si evre IB, %14'ü evre II, %14'ü evre IIIA, %2'si evre IIIC1, %4'ü evre IVB olarak saptanmıştır. Olguların büyük çoğunluğu (%80) erken evre (evre I-II) hastalığa sahiptir. Literatürde endometrioid karsinom olgularının %70-80'inin uterusu sınırlı (evre I) hastalığa sahip olduğu bildirilmektedir (23,42). Bulgularımız, literatür bilgilerini desteklemektedir.
7. Histopatolojik olarak olguların 19 (%38)'u nükleer grade 1, 31 (%62)'i nükleer grade 2 olarak saptanmıştır. Nükleer grade 3 olan olgu saptanmamıştır. Olguların 23 (%46)'ü yapısal/son histolojik grade 1, 23 (%46)'ü yapısal/son histolojik grade 2, 4 (%8)'ü yapısal/son histolojik grade 3 olarak saptanmıştır. Olgularımızın çoğu literatür bilgileri ile uyumlu olarak düşük nükleer grade'e sahiptir.

8. Olguların myometrial invazyon derinliği 29 (%58) olguda üst ½'de; 21 (%42) olguda alt ½'de sınırlı olarak saptanmıştır. Olguların 3 (%6)'ünde ise tümör endometriumda sınırlı olarak saptanmıştır. FIGO 2009 yeni evreleme sistemi, endomyometrial sınırın düzensizliğinden dolayı gerçek yüzeysel myometrial invazyonun değerlendirilmesindeki güçlükler dikkat çekerek, endometriumda sınırlı olan bu tümörler ile myometriumun üst ½'sinde invazyon gösteren tümörleri, evre IA olarak aynı grupta değerlendirilmekte; bu iki grup arasında sağkalım açısından farklılık gözlenmediği belirtilmektedir (4). Çalışmamızda da bu 3 olgu, myometriumun üst ½'sini invaze eden grubu temsil eden evre IA grubunda yer almaktadır.

9. Myometrial invazyonu üst ½'de olan olguların %51.7'si nükleer grade 1, %62.1'i yapısal/son histolojik grade 1; invazyonu alt ½'de olan olguların %81'i nükleer grade 2, %61.9'u yapısal/son histolojik grade 2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak nükleer grade ve yapısal/son histolojik grade ile myometrial invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0.019, p=0.022). Bu sonuç, tümörlerin myometrial invazyon derinliği arttıkça, histolojik grade'in de arttığı (diferansiyasyon kaybı) şeklinde yorumlanmıştır.

10. Çalışmamıza alınan olguların 11 (%22)'inde servikal invazyon izlenmiştir. FIGO 2009 evreleme sistemine göre, serviksin yüzey epiteli ve glandlarında sınırlı tutulum gösteren olgular evre I olarak değerlendirilmekte, servikal stromal tutulum gösteren olgular evre II olarak kabul edilmektedir (4,61). Olgularımızdan servikal invazyon gösterenlerin tamamında stromal tutulum yanı sıra yüzey epiteli ve glandlarda da tutulum izlenmiştir.

11. Servikal invazyon gösteren olguların %90.9'u nükleer grade 2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak servikal invazyon ile nükleer grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0.035). Bu da çalışmamızda kötü prognostik faktör olan servikal invazyonun, nükleer grade artışı (diferansiyasyon kaybı) ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

12. Çalışmaya alınan olguların %22'sinde lenfovasküler boşluk invazyonu izlenmiştir. Lenfovasküler boşluk invazyonu gösteren olguların %90.9'u nükleer grade 2, %63.6'sı yapısal/son histolojik grade 2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak lenfovasküler boşluk invazyonu ile histolojik

grade arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p=0.035$, $p=0.003$).

13. Çalışmaya alınan olguların evreleri ile histolojik grade'leri ve gruplararası olgu dağılımı homojen olmadığı için, bu parametreler istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

14. Çalışmaya alınan olguların tümör boyutları, yaş grupları, over ve tuba uterina tutulumları, lenf nodu ve nöral invazyonları ile histolojik grade'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

15. Çalışmaya alınan olguların MNA değeri $189.93 \mu\text{m}^2$, ML değeri $18.70 \mu\text{m}$, MW değeri $13.28 \mu\text{m}$, MC değeri $55.71 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır.

16. Çalışmaya alınan olguların MNA, ML, MW, MC değerleri ile skuamöz diferansiasyon varlığı, myometrial invazyon derinliği, servikal invazyon, over, tuba uterina, lenf nodu tutulumları, lenfovasküler boşluk ve nöral invazyon varlığı ile evreler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

17. Nükleer grade 1 olan olguların MNA değeri $188.92 \mu\text{m}^2$, MC değeri $55.66 \mu\text{m}$, ML değeri $18.65 \mu\text{m}$, MW değeri $13.29 \mu\text{m}$, nükleer grade 2 olan olguların MNA değeri $190.55 \mu\text{m}^2$, MC değeri $55.75 \mu\text{m}$, ML değeri $18.73 \mu\text{m}$, MW değeri $13.27 \mu\text{m}$ olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda nükleer grade ile MNA, ML, MW, MC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

18. Yapısal/son histolojik grade 1 olan olguların MNA değeri $178.73 \mu\text{m}^2$, MC değeri $54.26 \mu\text{m}$, ML değeri $18.22 \mu\text{m}$, MW değeri $12.86 \mu\text{m}$, yapısal/son histolojik grade 2 olan olguların MNA değeri $204.29 \mu\text{m}^2$, MC değeri $57.64 \mu\text{m}$, ML değeri $19.38 \mu\text{m}$, MW değeri $13.77 \mu\text{m}$ olarak; yapısal/son histolojik grade 3 olan olguların MNA değeri $171.78 \mu\text{m}^2$, MC değeri $52.95 \mu\text{m}$, ML değeri $17.54 \mu\text{m}$, MW değeri $12.89 \mu\text{m}$ olarak tespit edilmiştir. Çalışmamıza alınan olguların MNA, MC, ML değerleri ile yapısal/son histolojik gradeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.029$, $p=0.017$, $p=0.027$).

19. Çalışmamızda MW ile yapısal/son histolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.067$).

7. KAYNAKLAR

1. Yoney A, Yildirim C, Bati Y, Unsal M. Low risk stage I endometrial carcinoma: prognostic factors and outcomes. *Indian J Cancer* 48(2): 204-210, 2011.
2. Mazur M, Kurman R. Endometrial Carcinoma, Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curetings, A Practical Approach. Second Edition, pp. 208-248, Springer, USA, 2005.
3. Zhang Y, Wang J. Controversies in the Management of Endometrial Carcinoma. Ed: Mclellan R, Obstet Gynecol Int. pp. 1-16, Hindawi Publishing Corporation, China, 2010.
4. Kurman R. Endometrial Carcinoma, Bluestein's Pathology of the Female Genital Tract. Eds: Ellenson L, Ronnett B, Sixth Edition, pp. 395-452, Springer, USA, 2011
5. Celasun B. Nicel patoloji ve telepatoloji üzerine, www.patoloji.gen.tr web-sitesi.
6. Baak JP, Wisse-Brekelmans EC, Fleege JC, van der Putten HW, Bezemer PD. Assessment of the risk on endometrial cancer in hyperplasia, by means of morphological and morphometrical features. *Pathol Res Pract* 188(7): 856-859, 1992.
7. Orbo A, Kaino T, Arnes M, Larsen K, Pettersen I, Moe B. Prognostic markers for coexistent carcinoma in high-risk endometrial hyperplasia with negative D-score: Significance of morphometry, hormone receptors and apoptosis for outcome prediction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88(11): 1234-1242, 2009.
8. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, Faquin WC. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol* 190(4): 462-469, 2000.
9. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytterlinde AM, Orbo A, Palazzo J, Fiane B, Lovslett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 103(11): 2304-2312, 2005.
10. Sorbe B, Risberg B, Frankendal B. DNA ploidy, morphometry, and nuclear grade as prognostic factors in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 38(1): 22-27, 1990.

11. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 366(9484): 491-505, 2005.
12. Zaino R. Introduction to Endometrial Cancer, *Molecular Pathology of Gynecologic Cancer*. Eds: Giordano A, Bovicelli A, Kurman R, Current Clinical Oncology. pp. 51-72, Humana Press, Totowa, NJ, USA, 2007.
13. Diakomanolis E. Endometrial Carcinoma in Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance and Polycystic Ovarian Syndrome: Pathogenesis, Evaluation, and Treatment. Eds: Kandarakis E, Nestler E, Panidis D, Pasquali R. *Contemporary Endocrinology*, pp: 249-262, Humana Press, Totowa, NJ, USA, 2007.
14. Prasad M, Wang H, Douglas W, Barakat RR, Ellenson LH. Molecular genetic characterization of tamoxifen-associated endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 96(1): 25-31, 2005.
15. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einkenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: An update. *Ann Diagn Pathol* 11(4): 297-311, 2007.
16. Panggid K, Cheewakriangkrai C, Khunamornpong S, Siriaunkgul S. Factors related to recurrence in non-obese women with endometrial endometrioid adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 36(5): 1044-1048, 2010.
17. Liu FS. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 46(1): 26-32, 2007.
18. Shiozawa T, Konishi I. Early endometrial carcinoma: Clinicopathology, hormonal aspects, molecular genetics, diagnosis, and treatment. *Int J Clin Oncol* 11(1): 13-21, 2006.
19. Doll A, Abal M, Rigau M, Monge M, Gonzalez M, Demajo S, Colás E, Llauradó M, Alazzouzi H, Planagumá J, Lohmann MA, Garcia J, Castellvi S, Ramon y Cajal J, Gil-Moreno A, Xercavins J, Alameda F, Reventós J. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol* 108(3-5): 221-229, 2008.
20. Chow LM, Baker SJ. PTEN function in normal and neoplastic growth. *Cancer Lett* 241(2): 184-196, 2006.
21. Ryan AJ, Susil B, Jobling TW, Oehler MK. Endometrial cancer. *Cell Tissue Res* 322(1): 53-61, 2005.

22. Ellenson LH, Wu TC. Focus on endometrial and cervical cancer. *Cancer Cell* 5(6): 533-538, 2004.
23. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, Linkov F. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 21(11): 1851-1856, 2010.
24. Daskalakis GJ, Mavrommatis KG, Mouloupoulos GK, Diakomanolis ES, Michalas SS. Endometrial cancer in patients under 30 years of age. A report of two cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 94(1): 149-151, 2001.
25. Brown L. Pathology of uterine malignancies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 20(6): 433-47, 2008.
26. Koshiyama M, Ueta M. Two kinds of endometrial neoplasia arising from different origins in the uterine corpus: comparison of p53 expression and sex steroid receptor status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 104(2): 167-170, 2002.
27. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Eienkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. *Ann Diagn Pathol* 11(4): 297-311, 2007.
28. Mazur M, Kurman R. Endometrial Hyperplasia, Endometrial Intraepithelial Carcinoma, and Epithelial Cytoplasmic Change, Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings, A Practical Approach. Second Edition, pp: 178-207. Springer, New York, 2005.
29. Nucci M, Oliva E. Endometrial Neoplasia. Ed: Goldblum JR. *Gynecologic Pathology*. pp: 233-259, Elsevier Inc, UK, 2009.
30. Leitao MM Jr, Han G, Lee LX, Abu-Rustum NR, Brown CL, Chi DS, Sonoda Y, Levine DA, Gardner GJ, Jewell EE, Barakat RR, Soslow RA. Complex atypical hyperplasia of the uterus: characteristics and prediction of underlying carcinoma risk. *Am J Obstet Gynecol* 203(4): 349.e1-e6, 2010.
31. Singh K, Simon RA, Zhang C, Quddus MR. "Surface epithelial changes" in uterine endometrioid carcinoma mimicking micropapillary serous borderline tumor of ovary: report of two cases and review of the literature. *Diagn Pathol*. 6(13): 1-4, 2011.

32. Haley SL, Malhotra RK, Qiu S, Eltorky ME. The immunohistochemical profile of atypical eosinophilic syncytial changes vs serous carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 15(6): 402-406, 2011.
33. Nicolae A, Preda O, Nogales FF. Endometrial metaplasias and reactive changes: a spectrum of altered differentiation. *J Clin Pathol* 64(2): 97-106, 2011.
34. Baak JP, Van Diermen B, Steinbakk A, Janssen E, Skaland I, Mutter GL, Fiane B, Løvstett K. Lack of PTEN expression in endometrial intraepithelial neoplasia is correlated with cancer progression. *Hum Pathol* 36(5): 555-561, 2005.
35. Semere LG, Ko E, Johnson NR, Vitonis AF, Phang LJ, Cramer DW, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. *Obstet Gynecol* 118(1): 21-28, 2011.
36. Baak J, Objective Biomarkers in Endometrioid-Type Endometrial Carcinogenesis. Eds: Kelloff G, Hawk E, Sigman C. *Cancer Chemoprevention*, pp:463-469, Humana Press, Totowa, NJ, USA, 2005.
37. Baak JP, Mutter GL. EIN and WHO94. *J Clin Pathol* 58(1): 1–6, 2005.
38. Maia H Jr, Maltez A, Athayde C, Coelho G, Coutinho E. Detection of endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) in postmenopausal endometrium. *Maturitas* 46(2): 153-161, 2003.
39. Mazur MT. Endometrial hyperplasia/adenocarcinoma: a conventional approach. *Ann Diagn Pathol* 9(3): 174-181, 2005.
40. Zheng W, Liang SX, Yu H, Rutherford T, Chambers SK, Schwartz PE. Endometrial glandular dysplasia: a newly defined precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Part I: morphologic features. *Int J Surg Pathol* 12(3): 207-223, 2004.
41. Liang SX, Chambers SK, Cheng L, Zhang S, Zhou Y, Zheng W. Endometrial glandular dysplasia: a putative precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Part II: molecular features. *Int J Surg Pathol* 12(4): 319-31, 2004.
42. Sezgin MI. Histopathological challenges in the diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Current Diagnostic Pathology* 12(5): 312-324, 2006.
43. Review. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 35(6): 649-662, 2004.

44. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 34(5): 776-783, 2008.
45. Kalyanasundaram K, Ganesan R, Perunovic B, McCluggage WG. Diffusely infiltrating endometrial carcinomas with no stromal response: report of a series, including cases with cervical and ovarian involvement and emphasis on the potential for misdiagnosis. *Int J Surg Pathol* 18(2): 138-143, 2010.
46. Stewart CJ, Crook ML, Doherty DA. Micro-anatomical variation in cellular proliferation in endometrial adenocarcinoma, and inverse correlation between Ki67 and cytokeratin 7 expression. *Histopathology* 57(1): 46-54, 2010.
47. Stewart CJ, Little L. Immunophenotypic features of MELF pattern invasion in endometrial adenocarcinoma: evidence for epithelial-mesenchymal transition. *Histopathology* 55(1): 91-101, 2009.
48. Musa F, Huang M, Adams B, Pirog E, Holcomb K. Mucinous histology is a risk factor for nodal metastases in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 125(3): 541-545, 2012.
49. Cocco E, Hu Z, Richter CE, Bellone S, Casagrande F, Bellone M, Todeschini P, Krikun G, Silasi DA, Azodi M, Schwartz PE, Rutherford TJ, Buza N, Pecorelli S, Lockwood CJ, Santin AD. hI-con1, a factor VII-IgGFc chimeric protein targeting tissue factor for immunotherapy of uterine serous papillary carcinoma. *Br J Cancer* 103(6): 812-819, 2010.
50. Hirschowitz L. Endometrial carcinoma – the importance of correct diagnosis. Department of Cellular Pathology, www.bdiap.org. web sitesi.
51. Murhekar K, Majhi U, Sridevi V, Rajkumar T. Does "ichthyosis uteri" have malignant potential? A case report of squamous cell carcinoma of endometrium associated with extensive ichthyosis uteri. *Diagn Pathol* 3(4): 1-3, 2008.
52. Sato R, Jobo T, Genda T, Izumi T, Yokono H, Imai T, Ohbu M, Kuramoto H. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium. *Int J Clin Oncol* 5(1): 65-69, 2000.
53. Mariño-Enríquez A, González-Rocha T, Burgos E, Stolnicu S, Mendiola M, Nogales FF, Hardisson D. Transitional cell carcinoma of the endometrium and endometrial carcinoma with transitional cell differentiation: a clinicopathologic study of 5 cases and review of the literature. *Hum Pathol* 39(11): 1606-1613, 2008.

54. Chuang J, Chu CC, Hwang JL, Cheng WC. Small cell carcinoma of the endometrium with concomitant pelvic inflammatory disease. *Arch Gynecol Obstet* 266(3): 178-180, 2002.
55. Kiremitci S, Kahraman K, Sertcelik A, Ortac F. Small cell carcinoma in endometrium on the base of extensive adenomyosis: differential diagnosis with immunochemistry. *Int Canc Conf J* 1(1): 27-32, 2012.
56. Giordano G, D'Adda T, Bottarelli L, Lombardi M, Brigati F, Berretta R, Merisio C. Two cases of low-grade endometrioid carcinoma associated with undifferentiated carcinoma of the uterus (dedifferentiated carcinoma): a molecular study. *Pathol Oncol Res* 18(2): 523-528, 2012.
57. Vita G, Borgia L, Di Giovannantonio L, Bisceglia M. Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma of the uterus: a clinicopathologic study of a case. *Int J Surg Pathol* 19(5): 649-652, 2011.
58. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol* 29(6): 551-558, 1998.
59. Zannoni GF, Vellone VG, Arena V, Prisco MG, Scambia G, Carbone A, Gallo D. Does high-grade endometrioid carcinoma (grade 3 FIGO) belong to type I or type II endometrial cancer? A clinical-pathological and immunohistochemical study. *Virchows Arch* 457(1): 27-34, 2010.
60. Mylonas I, Schindlbeck C. Lymphadenectomy as a prognostic marker in uterine non-endometrioid carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 285(1): 207-214, 2012.
61. Werner HM, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff AC, Amant F, Salvesen HB; MoMaTEC study group. Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification. *Gynecol Oncol* 125(1): 103-108, 2012.
62. Ismiil N, Rasty G, Ghorab Z, Nofech-Mozes S, Bernardini M, Ackerman I, Thomas G, Covens A, Khalifa MA. Adenomyosis involved by endometrial adenocarcinoma is a significant risk factor for deep myometrial invasion. *Ann Diagn Pathol* 11(4): 252-257, 2007.
63. Schwab KV, O'Malley DM, Fowler JM, Copeland LJ, Cohn DE. Prospective evaluation of prognostic significance of the tumor-free distance from uterine serosa

in surgically staged endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 112(1): 146-149, 2009.

64. McCluggage W. Problematic areas in the reporting of endometrial carcinomas in hysterectomy specimens, 15 (12) :571–581, 2009.

65. Orezza JP, Sioletic S, Olawaiye A, Oliva E, del Carmen MG. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: clinical implications of cervical stromal invasion. *Gynecol Oncol* 113(3): 316-323, 2009.

66. Song T, Lee JW, Choi CH, Kim TJ, Bae DS, Sung CO, Song SY, Kim BG. Ploidy and S-phase fraction are correlated with lymphovascular space invasion that is predictive of outcomes in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* Oct 13, [Epub ahead of print], 2011.

67. Chang SJ, Kong TW, Kim WY, Yoo SC, Yoon JH, Chang KH, Ryu HS. Lymphovascular space invasion as a significant risk factor for isolated para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer: a study of 203 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 18(1): 58-64, 2011.

68. Lundgren C, Auer G, Frankendal B, Nilsson B, Nordström B. Prognostic factors in surgical stage I endometrial carcinoma. *Acta Oncol* 43(1): 49-56, 2004.

69. Ambros RA, Kurman RJ. Identification of patients with stage I uterine endometrioid adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy, myometrial invasion, and vascular invasion. *Gynecol Oncol* 45(3): 235-239, 1992.

70. Jeon YT, Park IA, Kim YB, Kim JW, Park NH, Kang SB, Lee HP, Song YS. Steroid receptor expressions in endometrial cancer: clinical significance and epidemiological implication. *Cancer Lett* 239(2): 198-204, 2006.

71. Gul AE, Keser SH, Barisik NO, Kandemir NO, Cakir C, Senu S, Karadayi N. The relationship of cerb B 2 expression with estrogen receptor and progesterone receptor and prognostic parameters in endometrial carcinomas. *Diagn Pathol* 5(13): 1-7, 2010.

72. Stefansson IM, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology* 44(5): 472-479, 2004.

73. Salvesen HB, Akslen LA. Molecular pathogenesis and prognostic factors in endometrial carcinoma. *APMIS* 110(10): 673-689, 2002.

74. Kanayama S, Yamada Y, Haruta S, Naruse K, Furukawa N, Kawaguchi R, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Kitanaka T, Oi H, Kobayashi H. Peritoneal disseminated recurrence and lung metastasis after surgery for stage IA uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 278(3): 277-280, 2008.
75. Trahan S, Têtu B, Raymond PE. Serous papillary carcinoma of the endometrium arising from endometrial polyps: a clinical, histological, and immunohistochemical study of 13 cases. *Hum Pathol* 36(12): 1316-1321, 2005.
76. Smith SM, Hoffman MS. The role of vaginal hysterectomy in the treatment of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 197(2): 202.e1-e7, 2007.
77. Mountzios G, Pectasides D, Bournakis E, Pectasides E, Bozas G, Dimopoulos MA, Papadimitriou CA. Developments in the systemic treatment of endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 79(3): 278-292, 2011.
78. Setälä L, Lipponen P, Kosma VM, Marin S, Eskelinen M, Syrjänen K, Alhava E. Nuclear morphometry as a predictor of disease outcome in gastric cancer. *J Pathol* 181(1): 46-50, 1997.
79. Fernández-López F, Paredes-Cotoré JP, Cadarso-Suárez C, Forteza-Vila J, Puente-Domínguez JL, Potel-Lesquereux J. Prognostic value of nuclear morphometry in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 42(3): 386-392, 1999.
80. Nakayama H, Kondo Y, Saito N, Sarashina H, Okui K. Morphometric analysis of cytological atypia in colonic adenomas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 13(6): 499-504, 1988.
81. Nishihara K, Tsuneyoshi M. Papillary cystic tumours of the pancreas: an analysis by nuclear morphometry. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 422(3): 211-217, 1993.
82. Fernández-López F, Conde-Freire R, Cadarso-Suárez C, García-Iglesias J, Puente-Domínguez JL, Potel-Lesquereux J. Sulindac in familial adenomatous polyposis: evaluation by nuclear morphometry. *Eur J Surg* 167(5): 375-381, 2001.
83. Veltri RW, Miller MC, Isharwal S, Marlow C, Makarov DV, Partin AW. Prediction of prostate-specific antigen recurrence in men with long-term follow-up postprostatectomy using quantitative nuclear morphometry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(1):102-110, 2008.

84. Ozer E, Yörükoğlu K, Sagol O, Mungan U, Demirel D, Tüzel E, Kirkali Z. Prognostic significance of nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *BJU Int* 90(1): 20-25, 2002.
85. Pich A, Chiusa L, Comino A, Navone R. Cell proliferation indices, morphometry and DNA flow cytometry provide objective criteria for distinguishing low and high grade bladder carcinomas. *Virchows Arch* 424(2): 143-148, 1994.
86. Kefeli M, Yıldız L, Aydın O, Barış S, Kandemir B. Mesane ürotelyal tümörlerinin tip ve derecelendirmesinde nükleer morfometri. *Türk Patoloji Dergisi* 23(1): 16-20, 2007.
87. Ohsaki H, Hirakawa E, Kagawa K, Nakamura M, Kiyomoto H, Haba R. Value of computer-assisted quantitative nuclear morphometry for differentiation of reactive renal tubular cells from low-grade urothelial carcinoma. *Cytopathology* 21(5): 334-338, 2010.
88. Suzuki M, Oshida M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, Nakajima N. Quantitative morphometric analysis of fine needle aspirates of breast carcinoma. *Breast Cancer* 8(2): 138-145, 2001.
89. Cui Y, Koop EA, van Diest PJ, Kandel RA, Rohan TE. Nuclear morphometric features in benign breast tissue and risk of subsequent breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 104(1): 103-107, 2007.
90. Dobroś W, Gil K, Chłap Z, Olszewski E. The use of nuclear morphometry for the prediction of survival in patients with advanced cancer of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256(5): 257-261, 1999.
91. Wang SL, Wu MT, Yang SF, Chan HM, Chai CY. Computerized nuclear morphometry in thyroid follicular neoplasms. *Pathol Int* 55(11): 703-706, 2005.
92. Nafe R, Schlote W, Schneider B. Histomorphometry of tumour cell nuclei in astrocytomas using shape analysis, densitometry and topometric analysis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 31(1): 34-44, 2005.
93. Kıbıcı K, Kutlay M, Çolak A, Demircan MN, Akın ON, Baloğlu H. Menegiomlarda görüntü analiz sistemi ile morfometrik çalışma, *Türk Nöroşirürji Dergisi* 13: 129-136, 2003.

94. Kazanowska B, Jelen M, Reich A, Tarnawski W, Chybicka A. The role of nuclear morphometry in prediction of prognosis for rhabdomyosarcoma in children. *Histopathology* 45(4): 352-359, 2004.
95. Segers K, Singh SK, Van Daele A, Bogers J, Van Meerbeeck J, Vermeire P, Weyler J, Van Marck E. Evaluation and prognostic value of DNA content and of morphometric parameters in malignant mesothelioma using digital image analysis. *Lung Cancer* 14(2-3): 229-237, 1996.
96. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Prognostic impact of morphometric nuclear grade of endometrial carcinoma. *Cancer* 83(5): 956-964, 1998.
97. Hachisuga T, Kowabayashi T, Iwasaka T, Sugimori H, Kamura T, Tsuneyoshi M. The prognostic value of semiquantitative nuclear grading in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 65(1): 115-120, 1997.
98. Norris HJ, Becker RL, Mikel UV. A comparative morphometric and cytophotometric study of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 20(3): 219-223, 1989
99. Baak JP. The use and disuse of morphometry in the diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Pathol Res Pract* 179(1): 20-23, 1984
100. Cermik H, Kurt B, Karslioglu Y, Alanbay İ, Celik E, Onguru O, Ozcan A. Contribution of nuclear morphometric features to differentiation of atypical complex type endometrial hyperplasia and low grade endometrial carcinoma. *J Exp Integr Med* 1(4): 277-280, 2011.
101. Baak JP, Snijders W, van Diermen B, van Diest PJ, Diepenhorst FW, Benraadt J. Prospective multicenter validation confirms the prognostic superiority of the endometrial carcinoma prognostic index in international Federation of gynecology and obstetrics stage 1 and 2 endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 21(22): 4214-4221, 2003
102. Sorbe B, Risberg B, Thornthwaite J. Nuclear morphometry and DNA flow cytometry as prognostic methods for endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 4(2): 94-100, 1994
103. Deligdisch L, Gil J, Heller D, Cohen CJ. Two types of endometrial papillary neoplasm. A morphometric study. *Pathol Res Pract* 188(4-5): 473-477, 1992

104. McMeekin DS, Tillmanns T. Endometrial cancer: treatment of nodal metastases. *Curr Treat Options Oncol* 4(2): 121-130, 2003.

8. EKLER

Ek 1. Çalışmaya Alınan Olguların Listesi

Olgu 1:	B-2465-2001	Olgu 26:	B-5916-2008
Olgu 2:	B-3821-2001	Olgu 27:	B-6033-2008
Olgu 3:	B-1658-2002	Olgu 28:	B-6229-2008
Olgu 4:	B-2203-2002	Olgu 29:	B-2696-2008
Olgu 5:	B-1183-2003	Olgu 30:	B-2610-2008
Olgu 6:	B-2799-2003	Olgu 31:	B-1520-2008
Olgu 7:	B-0432-2004	Olgu 32:	B-2770-2008
Olgu 8:	B-0566-2004	Olgu 33:	B-4916-2009
Olgu 9:	B-1731-2004	Olgu 34:	B-2786-2009
Olgu 10:	B-2214-2005	Olgu 35:	B-5788-2009
Olgu 11:	B-0218-2006	Olgu 36:	B-6118-2009
Olgu 12:	B-1606-2006	Olgu 37:	B-5349-2009
Olgu 13:	B-1973-2006	Olgu 38:	B-3400-2010
Olgu 14:	B-2450-2006	Olgu 39:	B-8580-2010
Olgu 15:	B-2545-2006	Olgu 40:	B-6122-2010
Olgu 16:	B-3564-2006	Olgu 41:	B-8023-2010
Olgu 17:	B-3921-2006	Olgu 42:	B-5688-2010
Olgu 18:	B-3553-2006	Olgu 43:	B-8259-2010
Olgu 19:	B-4324-2006	Olgu 44:	B-6486-2010
Olgu 20:	B-1331-2007	Olgu 45:	B-6641-2010
Olgu 21:	B-2837-2007	Olgu 46:	B-1908-2010
Olgu 22:	B-2097-2007	Olgu 47:	B-0628-2010
Olgu 23:	B-2898-2007	Olgu 48:	B-1200-2010
Olgu 24:	B-2177-2007	Olgu 49:	B-0786-2011
Olgu 25:	B-4769-2008	Olgu 50:	B-2598-2011

Ek 2. Etik Kurul Kararı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı



TOPLANTI TARİHİ : 19.07.2011
TOPLANTI NO : 2011/07

KARARLAR :

9- Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 2011-85-19/07 Protokol no'lu "Endometrial Karsinomların Histopatolojik ve Nükleer Morfometrik Özellikleri" konulu başvurusunun Z.K.Ü. Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Şerefden AÇIKGÖZ
Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanı