

JİNEKOLOJİK KANSERLERDE PATOLOJİK DEĞERLENDİRME; UTERUS KARSİNOMLARI

Rabia DEMİRTAŞ¹

GİRİŞ

Endometrium kanseri batı ülkelerinden Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen jinekolojik kanser olup kadınların ömür boyu yakalanma riski %2,5 tur. Olguların yüzde doksanı postmenapozal kadınlar olup yaş ortalamaları 63 iken, sadece %1'i 40 yaşın altındadır (1).

ENDOMETRIAL KARSİNOMUN TİPLERİ

Tip 1 endometrial karsinomlar yada endometrioid tip östrojenle ilişkili olup tüm vakaların %70-80 inini oluşturur. Daha genç hastalarda premenapozal ve perimenapozal dönemde, endometrial hiperplazi zemininde gelişir ve sıklıkla endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) öncül lezyonunu oluşturur. K-Ras, beta katenin, PTEN mutasyonları ve mikrosatellit instabilitesi sık olarak izlenir. Tip 2 endometrial karsinomlar yada nonendometrioid tip östrojenle ilişkili olmayıp daha yaşlı hastalarda postmenapozal dönemde endometrial atrofi zemininde gelişirler ve daha agresif seyrederler. Histolojik olarak seröz ve berrak hücreli karsinom morfolojisindedirler. P53 tümör supresyon gen mutasyonu ile ilişkilidirler (2). Tip 1 ve Tip 2 arasında klinik, morfolojik ve moleküler özellikleri birbiriyle örtüşen mikst tip tümörlerde mevcuttur. Az diferansiye yada yüksek nükleer grade sahip endometrioid karsinomların Tip 2 grubuna dahil edilip edilmemesi gerektiğine dair bir tartışma da mevcuttur. Ayrıca önceden var olan

bir endometrioid karsinomdan nonendometrioid komponentin ortaya çıkabileceği de kabul edilir (3). Bazı tümör tipleri örneğin karsinosarkomlar endometrioid yada nonendometrioid kategoriye uymayan klinik ve moleküler özellikler gösterir (Tablo 1) (4).

Risk Faktörleri

Östrojen, nulliparite,geç menapoz, östrojen içeren ilaç kullanımı, diyabet, obezite, tamoksifen kullanımı, pelvik radyoterapi ve heredite başlıca risk faktörleridir (Tablo 2) (5,6).

Makroskopik Değerlendirme

Endometrial karsinomda makroskoik değerlendirme için önce cerrahi sınırlar boyanır, uterus her iki lateral duvardan kesilerek ikiye ayrılır. Kavite açılınca ön ve arka duvara fundustan endoservikal kanalın başlangıç hizasına kadar 2-3mm aralıklarla paralel kesiler yapılır ve her dilimde endometrium ve myometrium incelenir. Tümörün lokalizasyonu, maksimum tümör çapı, myometrial invazyon derinliği, varsa servikse uzanımı belirtilir. Tümörden en derin myometrial invazyonu gösteren tam kat örnekler alınır. Örneklerden en az biri tümöre komşu endomyometriumu içermelidir. Komşu normal endomyometrial dokunun varlığı myometrial kalınlık ölçümü için faydalı olacaktır. Endometrial karsinom çeşitli şekillerde izlenebilir. Uterus büyük, normal yada postmenapozal kadınlarda küçük olabilir. Tümörlerin çoğu uterin korpus yerleşimlidir. Tümörlerin az

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, rabiademirtas@msn.com

Lenfovasküler ve perinöral invazyon değerlendirilmelidir. Tümör dışında kalan diğer endometrial alanlar değerlendirilmelidir, varsa metastatik lenf bezlerinin sayısı, perinodal invazyonun olup olmadığı ve reaktif lenf nodlarının sayısı belirtilmelidir. Pozitif aortik lenf nodlarının varlığı prognostik parametrelerin en önemlisidir. Paraaortik lenf nodu pozitifliği olan hastada 5 yıllık tümörsüz yaşam oranı %36'dır (11).

Sitolojik materyal örneklenmiş ise tanısı verilmelidir. Pozitif peritoneal sitoloji bazen tümörün uterus dışına yayılımının tek göstergesidir.

Endometrial Karsinomun Evrelemesi (FIGO) (56)

I Tümör korpus uteride sınırlı

IA Miyometrial invazyon yarından az veya yok.

IB İnvazyon miyometriumun yarısına eşit veya daha fazla

II Tümör servikal stromaya yayılmış, ancak uterusun ötesine geçmemiş.

III Tümörün lokal ve/veya bölgesel yayılımı

IIIA Tümörün serozaya ve /veya adnekslere invazyonu

IIIB Vajinal ve/veya parametriyal tutulum

IIIC Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodlarına metastaz

IIIC1 Pozitif pelvik lenf bezi

IIIC2 Pozitif para aortik lenf bezi

IV Tümör mesane ve/veya barsak mukozası ve/veya uzak metastazlı

IVA Mesane ve/veya barsak mukozasının invazyonu

IVB İnguinal lenf bezleri ve/veya intraabdominal dahil uzak metastazlar.

Anahtar kelimeler; Uterus Karsinomları, Raparlama, Patoloji

KAYNAKÇA

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2005. Bethesda, National Cancer Institute; 2008
2. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. Virchows Arch 2004;444:213–23.

3. Matias-Guiu X, Catusus L, Bussaglia E, et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. Hum Pathol 2001;32:569–77.
4. Silverberg SG, Mutter GL, Kurman RJ, et al. Tumors of the uterine corpus: epithelial tumors and related lesions. In: Tavassoli FA, Stratton MR, eds. WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003:221–32.
5. Crum CP, Lee KR. Adenocarcinoma, carcinosarcoma and other epithelial tumours of the endometrium. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. Philadelphia: ElsevierSaunders, 2006: 545-611.
6. Silverberg SG, Kurman RJ. Atlas of Tumour Pathology. Tumours of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease, AFIP:Washington DC, 1992.
7. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. Gynecol Oncol 2002;87:274–80.
8. Clement PB, Young RH. Atlas Of Gynecologic Surgical Pathology. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2008:161-194
9. Saegusa M, Okayasu I. Frequent nuclear beta-catenin accumulation and associated mutations in endometrioid-type endometrial and ovarian carcinomas with squamous differentiation. J Pathol 2001;194:59–67.
10. Fattaneh A. Tavassoli, Peter Devilee. Tumours of uterine corpus. Pathology and Genetics of Tumours Of The Breast And Female Genital Organs. WHO Classification Of Tumours. Lyon:IARC Press, 2003: 217-249.
11. J. Kurman. Endometrial carcinoma. Blaustein's Pathology of The Female Genital Tract. 5th edition. New York: Springer Verlag, 2002:501-561.
12. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium. I. A clinicopathologic study of clear cell carcinoma and secretory carcinoma. Cancer 1982: 1511-1523
13. Melhem MF, Tobon H. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinico-pathological review of 18 cases. Am J Pathol 1987;6:347–55.
14. Ross JC, Eifel PJ, Cox RS, et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium. A clinicopathologic and histochemical study. Am J Surg Pathol 1983;7:715–29.
15. Sherman ME, Silverberg SG. Advances in endometrial pathology. Clin Lab Med 1995;15:517–43.
16. Silverberg S, Kurman R. Endometrial Carcinoma. Tumors of the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Disease. Washington, DC: Armed Forces Inst. of Pathology; 1991:47–89.
17. Rosai J. Female reproductive system. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th edition. St Louis: Mosby-Year Book, 2004:1569- 1635.
18. Demopoulos RI, Genega E, Vamvakas E, et al. Papillary carcinoma of the endometrium: morphometric predictors of survival. Am J Pathol 1996;15:110–18.
19. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, et al. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. Cancer 2000;88:814–24.

20. Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ. p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Hum Pathol* 1995;26:1268-74.
21. Baergen RN, Warren CD, Isacson C, et al. Early uterine serous carcinoma: clonal origin of extrauterine disease. *Int J Gynecol Pathol*. 2001:214-219.
22. Gehrig PA, Groben PA, Fowler WC et al. Noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 2001: 153-157.
23. Spiegel GW. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. *Am J Surg Pathol* 1995: 417-432.
24. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, et al. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2000: 797-806.
25. Zheng W, Khurana R, Farahmand S, et al. P53 immunostaining as a significant adjunct diagnostic method for uterine surface carcinoma: precursor of uterine papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998:1463-1473.
26. Abeler VM, Vergote IB, Kjørstad KE, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium. Prognosis and metastatic pattern. *Cancer* 1996:1740-1747.
27. Kurman RJ, Scully RE. Clear cell carcinoma of the endometrium. An analysis of 21 cases. *Cancer* 1976:872-882.
28. Matias-Guiu X, Lerma E, Prat J. Clear cell tumors of the female genital tract. *Semin Diagn Pathol* 1998:233-239.
29. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, et al. Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 1992;16:600-10.
30. Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population. *Cancer* 1991;67:3093-103.
31. Fujii H, Yoshida M, Gong ZX, et al. Frequent genetic heterogeneity in the clonal evolution of gynecological carcinosarcoma and its influence on phenotypic diversity. *Cancer Res* 2000;60:114-20.
32. Amant F, de la RM, Dorfling CM, et al. PTEN mutations in uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 2002;85:165-9.
33. Taylor NP, Zigelboim I, Huettner PC, et al. DNA mismatch repair and TP53 defects are early events in uterine carcinosarcoma tumorigenesis. *Mod Pathol* 2006;19:1333-8.
34. Inthasorn P, Carter J, Valmadre S, et al. Analysis of clinicopathologic factors in malignant mixed Mullerian tumors of the uterine corpus. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:348-53.
35. Zelmanowicz A, Hildesheim A, Sherman ME, et al. Evidence for a common etiology for endometrial carcinomas and malignant mixed mullerian tumors. *Gynecol Oncol* 1998;69:253-7.
36. Maxwell GL, Chandramouli GV, Dainty L, et al. Microarray analysis of endometrial carcinomas and mixed mullerian tumors reveals distinct gene expression profiles associated with different histologic types of uterine cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:4056-66.
37. Vaidya AP, Horowitz NS, Oliva E, et al. Uterine malignant mixed mullerian tumors should not be included in studies of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;103:684-7.
38. van Hoesen KH, Hudock JA, Woodruff JM, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium. *Am J Pathol* 1995;14:21-9.
39. Huntsman DG, Clement PB, Gilks CB, et al. Small-cell carcinoma of the endometrium. A clinicopathological study of sixteen cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:364-75.
40. Campo E, Brunier MN, Merino MJ. Small cell carcinoma of the endometrium with associated ocular paraneoplastic syndrome. *Cancer* 1992;69:2283-8.
41. Sekiguchi I, Suzuki M, Sato I, et al. Rare case of small-cell carcinoma arising from the endometrium with paraneoplastic retinopathy. *Gynecol Oncol* 1998;71:454-57.
42. Mooney EE, Robboy SJ, Hammond CB, et al. Signetring cell carcinoma of the endometrium: a primary tumor masquerading as a metastasis. *Am J Pathol* 1997;16:169-72.
43. Fukunaga M, Ushigome S. Transitional cell carcinoma of the endometrium. *Histopathology* 1998;32:284-6.
44. Lininger RA, Ashfaq R, Bores-Saavedra J, et al. Transitional cell carcinoma of the endometrium and endometrial carcinoma with transitional cell differentiation. *Cancer* 1997;79:1933-43.
45. Hachisuga T, Sugimori H, Kaku T, et al. Glassy cell carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1990;36:134-8.
46. McCluggage WG, Roberts N, Bharucha H. Enteric differentiation in endometrial adenocarcinomas: a mucin histochemical study. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14:250-4.
47. Vargas MP, Merino MJ. Lymphoepithelioma-like carcinoma: an unusual variant of endometrial cancer. A report of two cases. *Am J Pathol* 1998;17:272-6.
48. Eichhorn JH, Young RH, Clement PB. Sertoliform endometrial adenocarcinoma: a study of four cases. *Am J Pathol* 1996;15:119-26.
49. Matadial L, Escoffery CT, Bowen-Chatoor JS. Sertoliform variant of endometrioid carcinoma of the ovary. *West Indian Med J* 1995;44:72-3.
50. Black K, Sykes P, Ostor AG. Trophoblastic differentiation in an endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:472-3.
51. Bradley CS, Benjamin I, Wheeler JE, et al. Endometrial adenocarcinoma with trophoblastic differentiation. *Gynecol Oncol* 1998;69:74-7.
52. Moifar F, Azodi M, Tavassoli FA. Uterine sarcomas. *Pathology* 2007;39:55-71.
53. Kempson RL, Hendrickson MR. Pure mesenchymal neoplasms of the uterine corpus. In: Fox H, ed. Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology, 3rd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987:411-56.
54. Taylor HB, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. IV. Diagnosis and prognosis of leiomyosarcomas. *Arch Pathol* 1966;82:40-4.
55. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer* 1983: 1705-1709.
56. Bhatla N, Berek JS, Frades MC, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 145: 129-135
57. Hall JB, Young RH, Nelson JHJ. The prognostic significance of adenomyosis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1984:32-40.

58. Hernandez E, Woodruff JD. Endometrial adenocarcinoma arising in adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980;827-832.
59. Kaku T, Silverberg SG, Tsukamoto N, et al. Association of endometrial epithelial metaplasias with endometrial carcinoma and hyperplasia in Japanese and American women. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;297-300.
60. Creasman WT. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer*. 1993;1467-70.