

# KONYA KARAMAN TABİP ODASI

## GENEL TIP DERGİSİ

### Endometrial hiperplazi ve adenokarsinomlarda östrojen reseptörlerinin durumu

Yaşar Ünlü<sup>1</sup>, İlyas Özardalı<sup>2</sup>, Rızvan T. Orha<sup>3</sup>, Kemal Behzatoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sosyal Sigortalar Kurumu Eyüp Hastanesi, İstanbul

<sup>2</sup>Sosyal Sigortalar Kurumu İstanbul Hastanesi, İstanbul

<sup>3</sup>Düzce Devlet Hastanesi, Bolu

**Amaç:** Bu çalışmada endometrial hiperplazi ve endometrial adenokarsinom teşhisi konulmuş vakalarda endometriumdaki östrojen reseptörlerinin (ER) özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Basit tipte endometrial hiperplazi tanısı almış 15 vaka ile iyi diferansiyeli (greyd I) endometrial adenokarsinom tanısı almış 15 vakada peroksidaz-antiperoksidaz metodu ile parafin blok kesitlerine spesifik fare monoklonal ER antikorları uygulandı ve dokulardaki ER'leri araştırıldı. **Bulgular:** ER'lerin spesifik boyanması sadece çekirdekte sınırlı idi; sitoplazmada boyanma tespit edilmedi. Endometrial hiperplazi vakalarının tamamında epitel hücrelerinin çekirdeklerinde ER pozitifliği mevcut iken bu oran endometrial adenokarsinom vakalarında % 80 olarak bulundu. Her iki grupta da stromal hücrelerde epitel hücrelerine göre daha düşük derecede ER pozitifliği mevcuttu. **Sonuç:** Endometrial adenokarsinom vakalarında steroid reseptörlerinin durumunun değerlendirilmesi hastaya uygulanacak tedavi yönteminin seçilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Endometrial hiperplazi, endometrial adenokarsinom, östrojen reseptörleri

#### Estrogen receptors in hyperplastic and carcinomatous endometria

**Objective:** The aim of this study was to compare characteristics of estrogen receptors (ER) in endometrium of cases of endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. **Methods:** 15 cases with simple endometrial hyperplasia and 15 cases with grade I endometrial adenocarcinoma were evaluated. Specific monoclonal mouse antibody against estrogen receptor was used with peroxidase-antiperoxidase technique to localize estrogen receptors in paraffin embedded sections. **Results:** Specific staining for ER was limited to nuclei; no specific cytoplasmic staining was observed. ER was positive in the nuclei of epithelial cells in all of the patients with endometrial hyperplasia and in 80% of the patients with endometrial adenocarcinomas. In both groups, ER was less positive in the nuclei of stromal cells than in the nuclei of epithelial cells. **Conclusion:** Evaluating estrogen receptors in the cases of endometrial adenocarcinoma can be helpful for selecting treatment method.

Key words: Endometrial hyperplasia, endometrial adenocarcinoma, estrogen receptors

Genel Tıp Derg 1997;7(3):143-7.

Endometrial hiperplazilerde karsinom gelişme riski basit atipisiz hiperplazilerden kompleks atipik hiperplazilerde doğru gidişdikçe % 2-29 arasında değişir (1-5) .

Diğer hormonlarda olduğu gibi, seks steroidleri de, hedef doku ve organlardaki etkilerini, hedef hücrelerde bulunan hormona spesifik reseptörleri vasıtası ile meydana getirirler. Endometrial hiperplazilerde steroid reseptörleri % 100'e yakın oranda pozitifdir. Ancak, basit hiperplazilerden kompleks hiperplazilere,

hiperplazilerden karsinomlara doğru gidildikçe, reseptör pozitifliği ve yoğunluğu azalmaktadır (6,7) . Bu yüzden reseptör araştırmaları ile hiperplazi vakaları, karsinom gelişme riski açısından, daha sık aralıklarla ve daha dikkatli takip edilmelidir.

Bu çalışmada, endometrial hiperplazi ve endometrial adenokarsinom teşhisi konulmuş vakalarda endometriumdaki ERlerinin özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

## **Yöntem**

Çalışma, basit tipte endometrial hiperplazi tanısı almış 15 vaka ile iyi diferansiye endometrial adenokarsinom tanısı almış 15 vaka üzerinde yapıldı. Bu vakalarda endometrial dokularda ER varlığı ve yoğunluğu araştırıldı.

Elde edilen parafin bloklardan alınan 5'er mikron kalınlığında kesitler Hematoksilen-Eozin ile boyanarak yeniden incelendi ve teşhisler doğrulandı. Daha sonra aynı bloklardan İHK inceleme için 3'er mikron kalınlığında yeni kesitler alındı.

İHK inceleme için Peroksidaz-Antiperoksidaz (PAP) metodu kullanıldı. Kesitler önce 60 derecelik etüvde bir gece (16 saat) bekletilerek deparafinize, daha sonra rehidrate etmek için ksilol ve alkol derivelere geçirilip 5 dakika süreyle distile su ile muamele edildi.

Dokudaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için kesitler % 3'lük hidrojen peroksit ile 5 dakika nötrale edildi ve PBS (Phosphate Buffered Saline)'den geçirildi. Primer antikor olarak ER'lerine karşı oluşturulmuş fare monoklonal antikorları (Biogenex) kullanıldı. Primer antikorlar kesitlere 30 dakika süre ile uygulanıp daha sonra tekrar PBS ile yıkandı. Primer antikorlar dokulardaki antijenik yerlere spesifik olarak bağlandıktan sonra, bu bağlanmaları tesbit etmek amacıyla kesitlere 30 dakika süre ile anti-fare monoklonal antikorları uygulandı. Kesitler tekrar PBS ile yıkandı.

Daha sonra, işaretleyici ajan olarak PAP kompleks kullanıldı. PBS ile tekrar yıkanan kesitler renklendirici olarak Fast Red uygulandıktan sonra, son kez PBS ile yıkandı. Bu aşamalardan sonra, kontrast madde olarak Mayer hematoksilende 3 dakika tutulan kesitler, kapatma materyali olarak kullanılan gliserogel ile kapatıldı. Pozitif ve negatif kontrol olarak standart dokular seçildi.

Boyanma aşamasından sonra preparatlar ışık mikroskobu altında incelenerek, epitel ve stroma hücrelerindeki ER özellikleri ayrı ayrı değerlendirildi.

Hücrelerin hiçbirisinde boyanma olmaması negatif boyanma, hücrelerin % 1-25'inde boyanma olması zayıf boyanma, % 26-75'inde boyanma olması orta derecede boyanma ve % 76 ve daha fazlasında boyanma olması kuvvetli boyanma olarak değerlendirildi (6,8-10).

Hiperplazi ve adenokarsinom vakalarında epitel ve stroma hücrelerindeki ER'nin boyanma özellikleri karşılaştırıldı.

## **Bulgular**

Tanı, endometrial hiperplazi vakalarının tamamında ve endometrial adenokarsinom vakalarının 3 tanesinde kürtaj materyalinden, 12 endometrial adenokarsinom vakasında histerektomi materyalinden konulmuştu.

Hiperplazi vakalarının yaşları 42-55 (ortalama 45.8), karsinom vakalarının yaşları 47-69 (ortalama 58.3) arasında idi. Ayrıca hiperplazi vakalarının % 41.7'si karsinom vakalarının % 90.9'u postmenapozal dönemde idi. Yani, karsinom vakaları hiperplazi vakalarına göre daha ileri yaşlarda ve genellikle menopoz sonrası dönemde görülmekte idi.

Hiperplazi vakalarının tamamında bez epitel hücrelerinde boyanma tespit edildi. Bunlardan 2 tanesi hafif derecede boyanırken, 3 tanesinde orta derecede boyanma mevcuttu. 10 vakada ise kuvvetli boyanma vardı (Resim 1).

*Resim 1. Basit tipte endometrial hiperplazi: Bez epitel hücrelerinde ER antikorumları ile kuvvetli boyanma mevcut iken, stromada boyanma görülmemektedir (Anti-ERx160).*

İyi diferansiye adenokarsinom vakalarından 3 tanesinde boyanma tespit edilemedi. Boyanma tespit edilen vakalardan 6 tanesinde hafif derecede, diğeri 6 tanesinde de orta derecede boyanma mevcuttu. Karsinom vakalarının hiçbirinde kuvvetli boyanma tespit edilmedi. Boyanma derecelerine bakılmaksızın yapılan değerlendirmede ise hiperplazi vakalarının tamamında (% 100) boyanma mevcut iken, bu oran karsinomlu vakalarda % 80 idi (Resim 2, Tablo 1).

Hiperplazi vakalarından 12 tanesinde stroma hücrelerinde boyanma tespit edilemezken, kalan 3 vakada hafif derecede boyanma mevcuttu. Adenokarsinom vakalarında ise boyanma tespit edilemeyen vakaların sayısı 13 idi. Kalan 2 vakada hafif derecede boyanma izlendi. Orta ve kuvvetli derecede boyanma her iki grupta da tespit edilmedi (Tablo 2).

*Resim 2. İyi diferansiye adenokarsinom: ER antikorumları ile hem bez epitel hücreleri, hem de stromal hücrelerde boyanma yoktur (Anti-ER x 80)*

*Tablo 1: Bez epitel hücrelerinde ER boyanma özellikleri*

Patoloji	Boyanma Derecesi				Toplam
	Yok	Zayıf	Orta	Kuvvetli	
Hiperplazi	-	2	3	10	15
Adenokarsinom	3	6	6	-	15
Toplam	3	8	9	10	30

*Tablo 2: Stroma hücrelerinde ER boyanma özellikleri*

Patoloji	Boyanma Derecesi				Toplam
	Yok	Zayıf	Orta	Kuvvetli	
Hiperplazi	12	3	-	-	15
Adenokarsinom	13	2	-	-	15
Toplam	25	5	-	-	30

Görüldüğü gibi, her iki grupta da epitel hücrelerinde stromal hücrelere göre daha kuvvetli boyanma mevcuttu.

## **Tartışma ve sonuç**

Özellikle meme başta olmak üzere endometrium, miyometrium, serviks, over, beyin gibi organlarda mevcut olan seks steroidlerinin durumu son yıllarda pek çok araştırmacı (9,11-14) tarafından incelenmiştir.

Seks steroid reseptörlerinin varlığı ile hormon tedavisine cevap ve prognoz arasındaki ilişkinin en çok araştırıldığı kansinomer olan meme kansinomerında, steroid reseptör pozitifliğinin hormonal tedaviye cevabın iyi bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (11,15,16).

Hedef organlarda seks steroidlerinin varlığı ve konsantrasyonu, biyokimyasal ve İHK yöntemlerle araştırılabilir. Biyokimyasal yöntemlerle elde edilen sonuçlarla İHK yöntemlerle elde edilen sonuçların uyumlu olduğu tespit edilmiştir (6,8,9,12,17). Normal bir menstrüel siklüste endometrium dokusunda seks steroid reseptör konsantrasyonları dalgalanmalar gösterir. Normal bir siklüste endometrium epitel hücrelerinde proliferatif faz boyunca ER konsantrasyonunun sürekli arttığı, ovülasyondan sonra ise artan progesteronun etkisiyle ER konsantrasyonunun düştüğü saptanmıştır (14,18,19) .

Endometriumda düzensiz bez ve stroma artışı ile seyreden endometrial hiperplaziler, endometrial kansinomerlarla ilişkileri nedeniyle önem taşıyan, normal proliferatif endometrium ile iyi diferansiye adenokansinomer arasında yer alan lezyonlardır. Histolojik sınıflandırma yapıldığında spektrumun bir ucunda benign hiperplaziler, diğer ucunda adenokansinomerlar yer almaktadır (20-22).

Endometrial hiperplaziler, basit hiperplaziler, kompleks hiperplaziler ve atipik hiperplaziler olmak üzere başlıca üç grupta incelenir. Ayrıca, atipik hiperplaziler de, kendi aralarında, basit atipik ve kompleks atipik hiperplaziler olmak üzere ikiye ayrılır. Basit atipisiz hiperplazilere ayrıca, hafif hiperplaziler ya da kistik hiperplaziler gibi isimler de verilmektedir ve aralarında kistik yapılar bulunan, çok sayıda, değişik büyüklükteki bezlerin varlığı ile karakterizedir. Orta derecede hiperplaziler ya da adenomatöz hiperplaziler de denilen kompleks hiperplazilerde, sayıları daha da artmış olan bezlerin şekilleri düzensizdir ve kompleks yapılar oluştururlar. Epitel hücrelerinde pleomorfizm, polarite kaybı, çekirdek/sitoplazma oranında çekirdek lehine artma gibi atipi belirtileri gözlenen atipik hiperplaziler, ilk iki tipe göre daha yüksek oranda malignite riski taşır (1,4,5,20,21).

Haukkamaa ve Karjalainen (23) hiperplazi vakalarının epitel hücrelerinde seks steroid reseptörlerinin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğunu ve bu değerlerin normal siklüstaki proliferatif faz epitel hücrelerinde bulunan reseptör değerleri ile paralellik gösterdiğini bildirmiştir.

Hiperplazi vakalarında epitel hücrelerindeki ER değerlerinin, normal bir endometriumda geç proliferatif ve erken sekretuar fazda epitel hücrelerinde bulunan ER değerleri ile paralellik gösterdiği tespit edilmiştir (11,14,24).

Ehrlich ve Young (25) 23 endometrial hiperplazi vakası ile 32 iyi diferansiye endometrial adenokarsinom vakasının tamamında epitel hücrelerinde ER pozitifliği tesbit ederken, bu oranı kansinom vakalarında % 82 bulmuşlardır.

Papadimitriou ve Athanasiadou (26) epitel hücrelerindeki ER konsantrasyonunun hiperplazi vakalarında kansinom vakalarından daha yüksek olduğunu tesbit etmişlerdir. Ayrıca, hiperplazi vakalarında, basit tipte atipisiz hiperplazilerden atipik hiperplazilere doğru gidildikçe ER değerlerinin azaldığı bildirilmektedir.

Çalışmamızda basit hiperplazilerde % 100, adenokarsinom vakalarında ise % 80 oranında bez epitel hücrelerinde ER pozitifliği tespit ettik. Bu bulgular literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Hiperplazi vakalarında stroma hücrelerindeki ER değerlerinin, proliferasyon fazındaki endometriumda bulunan PR değerleri ile paralellik gösterdiği ve genel olarak stromada epitele göre daha düşük konsantrasyonda reseptör bulunduğunu bildirilmektedir (19).

Hiperplazi vakalarının tamamında epitelde ER pozitifliği tespit ederken, bu oranı stromada % 20 bulduk. Bu bulgular da literatür ile uyumludur.

Endometrial kansinomerlarda steroid reseptörler dikkate alınmaksızın yapılan hormon tedavisi ile % 30-35 vakada iyi sonuç alınırken, reseptör pozitifliği gösteren tümörlerde bu oranın % 75'lere çıktığı bildirilmektedir (27-31).

Bu yüzden, endometrial adenokarsinom vakalarında steroid reseptörlerin durumu değerlendirilerek klinisyenlere hastaya uygulanacak tedavi yönteminin seçilmesi konusunda yol gösterilebilir. Böylece hastalara daha iyi bir prognoz imkanı sağlanabilir. Ayrıca, prekanseröz lezyonları bulunan hiperplazi vakalarında steroid reseptörlerin durumu değerlendirilerek normalden daha düşük oranda reseptör ihtiva eden vakalar tesbit edilebilir. İHK metodların yaygın olarak kullanılmasını olumsuz etkileyen maliyet faktörüne rağmen, sözü edilen vakaların

karsinom gelişme riski açısından diğer hiperplazi vakalarına göre daha sıkı takip edilmesi ile, endometrial karsinom vakalarında erken tanı ve tedavide daha yüz güldürücü sonuçlar elde edilebileceği kanaatindeyiz.

## Kaynaklar

1. Fox H. Haines and Taylor's obstetrical and gynecological pathology. Vol I, 3rd ed. New York: Churchill-Livingstone; 1987.
2. Kurmann RJ, Kumaski PF. The behavior of endometrial hyperplasia. *Cancer* 1985;56:403-12.
3. Novak Edmund R, Woodruff JD. Novak's gynecologic and obstetric pathology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1979.
4. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. Vol II, 7th ed. Washington: CV Mosby Comp; 1989.
5. Sternberg SS. Diagnostic surgical pathology. Vol II, 2nd ed. New York: Raven Press; 1994.
6. Boman K, Isomaa V. Immunocytochemical study of the human 17  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and steroid receptors in endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1992;70:1551-5.
7. Kauppila A, Vihko R. Cytosol estrogen and progesterin receptors in endometrial carcinoma of patients treated with surgery, radiotherapy and progesterin. *Cancer* 1982;50:2157-62.
8. Carcangiu ML, Chambers JT. Immunocytochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1990;94:247-54.
9. Creasman WT, McCarty KS, Soper JT. Endometrial adenocarcinoma estrogen receptor content: Association of clinicopathologic features with immunohistochemical analysis compared with standard biochemical methods. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:924-31.
10. Segreti EM, Novotny DB. Endometrial cancer: Histologic correlates of immunohistochemical localization of progesterone receptor and estrogen receptor. *Obstet Gynecol* 1989;73:780.
11. Coffey A, King RJB. Immunoradiometric studies with monoclonal antibody against a component related to human estrogen receptor. *Cancer Res* 1985;45:3694-8.
12. Novotny B, McCarty KS. Immunohistochemical analyses of estrogen receptor in endometrial adenocarcinoma using a monoclonal antibody. *Cancer Res* 1986;46:5419-25.
13. Pertschuk LP, Beddoe AM. Immunohistochemical assay of estrogen receptors in endometrial carcinoma with monoclonal antibodies. *Cancer* 1986;57:1000-4.
14. Press MF, King WJ. Immunohistochemical assessment of estrogen receptor distribution in the human endometrium during the menstrual cycle. *Lab Invest* 1984;51:495-503.
15. Applanat MP, Milgrom E. Immunocytochemical study with monoclonal antibodies to progesterone receptor in human breast tumors. *Cancer Res* 1987;47:2652-61.
16. Hort O, Kwan PWL, Delellis A. Immunohistochemistry of estrogen receptor protein in paraffin sections. *Am J Clin Pathol* 1988;90:559-63.
17. McCarty KS, Miller LS. Estrogen receptor analyses correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arc Pathol Lab Med* 1985;109:716-21.
18. Bergeron C, Ferenczy A. Immunocytochemical study of progesterone receptors in the human endometrium during the menstrual cycle. *Lab Invest* 1988;59:862-9.
19. Evans LH, Marthin JD. Estrogen receptor concentration in normal and pathological human uterine tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:23-32.
20. Arısan K. Kadın Hastalıkları (Jinekoloji). İstanbul: 1983.
21. İplikçi A. Kadın genital sistem ve meme hastalıkları patolojisi. İstanbul: İÜ Yayınları; 1990.
22. Sözen U, Maral İ, Balık E, Bayol Ü, Ortaç R. Endometrial hiperplazide siklik progesteron tedavisi ve histopatolojik sonuçların değerlendirilmesi. *Jinekolojik Obstetrik* 1993;3:232-8.
23. Haukamaa M, Karjalainen O. In vitro binding of progesterone by hyperplastic, atrophic and carcinomatous endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:205-10.
24. Coffey A, King RJB. monoclonal antibodies against a component related to soluble estrogen receptor. *Cancer Res* 1985;45:3686-93.
25. Ehrlich CE, Young PCM. Cytoplasmic progesterone and estradiol receptors in normal, hyperplastic and carcinomatous endometria: Therapeutic implications. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:539-46.
26. Papadimitriou CS, Athanasiadou S. Immunohistochemical detection of estrogen receptors on paraffin section of normal, hyperplastic and carcinomatous endometrium. *Oncology* 1992;49:196-202.
27. Creasman WT. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993;71:1467-71.
28. Creasman WT, Soper JT. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:922-32.
29. Ehrlich CE, Young PCM. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:796-807.
30. Liao BS, Twiggs LB. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primer endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986;67:463-7.
31. Mortel M, Zaina R. Heterogeneity and progesterone receptor with monoclonal antibodies to the human progesterin receptor. *Endocrinology* 1988;122:1165-75.

