



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ENDOSERVİKAL ADENOKARSİNOMLARDA PATERN BAZLI SINIFLAMA
(SİLVA SİSTEM) VE TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ PROGNOSTİK ÖNEMİ
VE DİĞER PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIBBİ PATOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşehanım NAMAL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Şennur İLVAN

İSTANBUL – 2023

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOSERVİKAL ADENOKARSİNOMLARDA PATERN BAZLI SINIFLAMA
(SİLVA SİSTEM) VE TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ PROGNOSTİK ÖNEMİ
VE DİĞER PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIBBİ PATOLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. Ayşehanım NAMAL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şennur İLVAN
İSTANBUL – 2023

ÖNSÖZ

Burada ilk teşekkürüm asistanlığım boyunca ve tez sürecimde gösterdiği ilgi, destek, sabır ve bilgi birikimi ile benim için gerçek bir rehber ve rol model olan değerli tez hocam Prof. Dr. Şennur İlvan'a. Sizinle çalışmak bu sürecin en güzel kısmıydı.

Ayrıca asistanlık sürecimde emeği geçen diğer tüm hocalarıma da en içten teşekkürlerimi sunmak isterim. Bu uzun ve meşakkatli yolculukta bana sağladığınız rehberlik, bilgi birikimi ve cesaretle iyi bir hekim olma yolunda ilerlememe yardımcı oldunuz. İlgi ve destekleriniz için çok teşekkür ederim.

Büyük bir teşekkür de birlikte çalıştığımız sürede mesleki bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, gelişimimde çok büyük katkıları olan benden destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen uzman ablalarım.

Başta canım eş kıdemim ve büyük şansım Dr. Gökçe Hande Çavuş, ilk çömezim değerlim Dr. İpek Sertbudak olmak üzere şu an burada olmayan ama kalbimde yerleri çok özel olan sevgili kıdemlilerime ve birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım canım asistan arkadaşlarıma samimi destekleri için teşekkür etmek istiyorum. Birlikte geçirdiğimiz zaman boyunca birçok konuda birbirimize destek olduk ve sizlerle birlikte çalışmak benim için çok değerliydi.

Ayrıca bu günlere gelmemde en büyük paya sahip, her zaman yanımda olan sevgili anne ve babama, değerli kayınbabama, canım ablam ve kardeşime sevgileri ve sürekli destekleri için minnettarım.

Son olarak, her koşulda yanımda olan, beni her zaman cesaretlendiren ve destekleyen sevgili eşime sevgisi, sabrı ve anlayışı için özel bir teşekkür borçluyum. Her zorluğa göğüs germemde, her başarımda ve her zor anımda senin yanımda olmanın ne kadar kıymetli olduğunu bilmeni isterim.

Sevgi ve saygılarımla,

Dr. Ayşehanım NAMAL

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
RESİMLER DİZİNİ	V
ETİK KURUL ONAYI	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Serviksin Embriyolojisi, Anatomisi, Histolojisi ve İşlevi	4
2.1.1 Embriyolojisi	4
2.1.2 Anatomisi	4
2.1.3 Histolojisi	6
2.1.4 İşlevi	9
2.2 Endoservikal Adenokarsinom.....	10
2.2.1 Epidemiyolojisi.....	10
2.2.2 Etyolojisi	11
2.2.3 Risk Faktörleri	11
2.2.4 Klinik Prezantasyonu	11
2.2.5 Prekürsör Lezyonlar	12

2.2.6 Patogenez	14
2.2.7 Makroskopisi, Örneklenmesi ve Raporlanması	14
2.2.8 Histopatolojik Özellikler ve Morfolojik Subtipler	16
2.2.9 Tedavi	24
2.2.10 Prognoz ve Prognostik Parametreler	24
2.3 Endoservikal Adenokarsinomlarda Derecelendirme	24
2.4 Endoservikal Adenokarsinomlarda Evreleme	25
2.5 Endoservikal Adenokarsinomlarda Silva Patern Değerlendirilmesi	26
2.6 Endoservikal Adenokarsinomlarda Tümör Tomurcuklanması Değerlendirilmesi	28
2.7 Servikal Adenoskuamöz Karsinom	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1 Vakaların Seçimi	31
3.2 Etik Kurul	31
3.3 Değerlendirilecek Demografik ve Klinik Parametreler.....	31
3.4 Değerlendirilecek Histopatolojik Parametreler	32
3.5 Değerlendirme.....	32
3.6 Biyoistatistiksel Yöntem.....	35
4. BULGULAR	36
4.1 Çalışma Vakalarının Demografik ve Klinik Özellikleri	36
4.2 Çalışma Vakalarının Histopatolojik Özellikleri.....	37
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	74

7. KAYNAKLAR	76
8. ÖZGEÇMİŞ.....	83
9. İNTİHAL RAPORU	85



SİMGELER VE KISALTMALAR

LEEP:	Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü
FIGO:	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
ER:	Östrojen reseptörü
PR:	Progesteron reseptörü
ISH:	İn situ hibridizasyon
ESA:	Endoservikal adenokarsinom
HPV-a:	HPV-ilişkili
HPV-i:	HPV ilişkisiz
ISGyP:	Uluslararası Jinekolojik Patologlar Derneği
RT-PCR:	Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
iSMC:	İnvaziv stratifiye müsin üreten karsinom
SMILE:	Stratifiye müsin üreten intraepitelyal lezyon
GLOBOCAN:	Küresel Kanser Gözlem Verisi
IECC:	Uluslararası Endoservikal Adenokarsinom Sınıflaması
CIN:	Servikal intraepitelyal neoplazi
AİS:	İn situ adenokarsinom-İn situ adenokarsinom
İHK:	İmmünohistokimya
H&E:	Hematoksilen ve Eozin
RT:	Radyoterapi
KT:	Kemoterapi
BBA:	Büyük büyütme alanı
LVİ:	Lenfovasküler invazyon

LN:	Lenf nodu
Li:	Lenfatik invazyon
Vi:	Vasküler invazyon
PNi:	Perinöral invazyon
TAH:	Total abdominal histerektomi
VTH:	Vajinal total histerektomi
TLH:	Total laparoskopik histerektomi
NOS:	Spesifiye edilemeyen
SCC:	Skvamöz hücreli karsinom
TTS:	Tümör tomurcuklanma skoru
TBS:	Tumor budding score

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kadın genital siteminin embriyolojik gelişimi	4
Şekil 2. Uterus anatomisi	5
Şekil 3. Silva paternlerine göre hastalıksız sağkalım analizi.....	48
Şekil 4. Silva paternlere göre genel sağkalım analizi	49
Şekil 5. Tümör tomurcuklanmasına göre hastalıksız sağkalım analizi.....	56
Şekil 6. Tümör tomurcuklanmasına göre genel sağkalım analizi	57
Şekil 7. HPV durumuna göre genel sağkalım analizi.....	64

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Servikal adenokarsinomlarda WHO 2020 sınıflaması	10
Tablo 2. HPV ilişkili endoservikal adenokarsinomların özellikleri	18
Tablo 3. Serviks uteri karsinomlarında FIGO evrelemesi (2018).....	26
Tablo 4. Silva patern sınıflaması	28
Tablo 5. Tümör tomurcuklanma skorlaması	29
Tablo 6. Vakaların demografik ve klinik özellikleri	36
Tablo 7. Vakaların klinikopatolojik özellikleri.....	38
Tablo 8. Vakaların klinikopatolojik özelliklerinin Silva paternlerine göre karşılaştırılması	47
Tablo 9. Silva paternlerine göre hastalısız sağkalım dağılımı	49
Tablo 10. Silva paternlerine göre genel sağkalım dağılımı.....	49
Tablo 11. Vakaların klinikopatolojik özelliklerinin tümör tomurcuklanması yönünden karşılaştırılması.....	55
Tablo 12. Tümör tomurcuklanmasının hastalısız sağkalıma göre dağılımı.....	57
Tablo 13. Tümör tomurcuklanmasına göre genel sağkalım dağılımı	57
Tablo 14. Silva patern gruplarının tümör tomurcuklanması yönünden karşılaştırılması .	58
Tablo 15. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin nüks yönünden karşılaştırılması	59
Tablo 16. Vakaların tümör boyutu ve histopatolojik özelliklerine göre nüks durumları ..	60
Tablo 17. Vakaların demografik ve klinik özelliklerinin hastalığa bağlı ölüm oranları yönünden karşılaştırılması	62
Tablo 18. Histopatolojik özelliklerin hastalığa bağlı ölüm yönünden oranları yönünden karşılaştırılması.....	63
Tablo 19. HPV ilişki durumuna göre genel sağkalım dağılımı	64

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Endoservikal epitel	7
Resim 2. Endoservikal glandlar	8
Resim 3. A) Skuamokolumnar bileşke, B) Ektoserviks histolojisi	9
Resim 4. İn situ adenokarsinom, HPV ilişkili.....	13
Resim 5. Klasik tip endoservikal adenokarsinom	19
Resim 6. Müsinöz NOS tip endoservikal adenokarsinom	20
Resim 7. Müsinöz intestinal tip endoservikal adenokarsinom	20
Resim 8. Taşlı yüzük hücreli tip endoservikal adenokarsinom)	21
Resim 9. İnvaziv stratifiye müsin üreten tip endoservikal adenokarsinom	21
Resim 10. Gastrik tip endoservikal adenokarsinom	22
Resim 11. Berrak hücreli karsinom.....	23
Resim 12. Mezonefrik karsinom	23
Resim 13. Adenoskuamöz karsinom	30
Resim 14. Silva patern A.....	40
Resim 15. Silva patern B.....	42
Resim 16. Silva patern C.....	44
Resim 17. Silva patern C.....	45
Resim 18. Tümör tomurcuklanması.	53

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilmiş endoservikal adenokarsinom tanısı almış rezeksiyon materyallerinde retrospektif olarak patern bazlı sınıflama olan Silva sisteminin ve tümör tomurcuklanmasının prognostik öneminin ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisinin araştırılması planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı kayıtları 2000-2023 yılları arasında cerrahi yapılan endoservikal adenokarsinom ve adenoskuamöz karsinom tanısı alan vakalar için tarandı. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda cerrahi ve adjuvan tedavileri ile takipleri yapılan 80 hasta içerisinde histopatolojik olarak herhangi bir tip servikal adenokarsinom ve adenoskuamöz karsinom tanısı almış 50 vaka çalışmaya dahil edildi. Vakalara ait yaş, tanı anındaki evre (FIGO 2018), hastalara uygulanan cerrahi tipi, adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi, nüks durumu ve takip süresi, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve hastalığa bağlı ölüm, tümörün histolojik tipi, HPV durumu, histolojik derecesi, en büyük boyutu, Silva patern grubu, stromal invazyon derinliği, lenfatik invazyon, vasküler invazyon ve perinöral invazyon, uterus korpusu, vajinal ve parametrial yayılım durumları, lenf nodu metastazı ve tümör tomurcuklanması durumu histopatolojik olarak değerlendirildi. Hastalara ait nüks, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve hastalığa bağlı ölüm bilgilerine ulaşılarak bu bilgilerin patolojik verilerle ilişkileri araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın tanı anındaki yaşları 30-73 arasında değişmekteydi. Vakaların 35'i HPV-ilişkili adenokarsinom, 4'ü HPV-ilişkisiz adenokarsinom ve 11'i adenoskuamöz karsinom tanılıydı. Vakaların 6'sı patern A, 11'i patern B ve 33'ü patern C idi. Silva patern A, B ve C hastalarının histopatolojik özelliklerden tümör boyutu, FIGO Derecesi, FIGO Evre, invazyon derinliği, lenfatik invazyon ile ilişkileri değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Silva

patern grupları arasında lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Buna rağmen hiçbir patern A vakamızda lenf nodu metastazı görülmedi ve uzak organ metastazı saptanan 2 vakamız da Patern C morfolojisinde idi. Silva paternlerin prognoz, hastalıksız ve genel sağkalım durumlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte patern A vakalarımızdan hiçbirinde hastalığa bağlı ölüm görülmedi ancak literatürden farklı olarak patern A 1 vakamızda nüks saptandı. Vakaların 11'i TTS-1, 19'u TTS-2 ve 20'si TTS-3 idi. Tümör tomurcuklanma skorları klinik ve histopatolojik özelliklerden tümör boyutu, FIGO derecesi, FIGO evre, invazyon derinliği, lenfatik invazyon ile ilişkileri değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Tümör tomurcuklanma skorları arasında lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, nüks, prognoz, hastalıksız ve genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Silva patern ve tümör tomurcuklanma skorunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

SONUÇ: Serviksin adenokarsinomları skuamöz hücreli karsinomlara göre daha az görülmekle birlikte gerek klinik gerekse histolojik özellikleri açısından oldukça heterojen bir tümör grubunu oluşturmaktadır. Bu tümörlerde uygulanacak cerrahi işlemin seçilmesi ve prognozun belirlenmesi açısından, klasik prognostik parametrelere ek olarak Silva invazyon paterninin rutin patoloji raporlarında yer alması önerilmektedir. Çalışmamızda vaka sayımızın azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış olsa da patern A vakaların genel sağkalım oranının patern B ve C vakalardan daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca patern A ve B vakaların patern C vakalara göre daha erken evrede ve daha düşük FIGO derecesinde olduğu görüldü. Son yıllarda prognostik önemi üzerinde durulan yüksek tümör tomurcuklanma skorunun da ileri evre, büyük tümör boyutu, derin invazyon ve yüksek FIGO derece ile ilişkili olduğu saptandı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı.

Anahtar Kelimeler: Endoservikal adenokarsinom, Silva patern sınıflaması, Tümör tomurcuklanması

ABSTRACT

AIM: In our study, we aimed to retrospectively investigate the prognostic significance of the Silva system's pattern-based classification and tumor budding in resection materials diagnosed with endocervical adenocarcinoma at Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Pathology, and their relationship with other prognostic parameters.

MATERIALS AND METHODS: Records of surgical cases with a diagnosis of endocervical adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma performed between 2000-2023 at Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Pathology were screened. Fifty cases with histopathological diagnosis of any type of cervical adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma among 80 patients undergoing surgical and adjuvant treatments and follow-ups in the Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, were included in the study. Patient age, stage at diagnosis (FIGO 2018), type of surgery performed, adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy, recurrence, follow-up, disease-free survival, overall survival, and disease-related death, histological type of tumor, HPV status, histological grade, maximum size, Silva pattern group, stromal invasion depth, lymphatic invasion, vascular invasion, and perineural invasion, corpus uteri, vaginal and parametrial spread conditions, lymph node metastasis, and tumor budding were evaluated histopathologically. The relationships between these pathological data and recurrence, disease-free survival, overall survival, and disease-related death information were investigated.

RESULTS: The ages of the 50 included patients at the time of diagnosis ranged from 30 to 73. Thirty-five cases were diagnosed with HPV-associated adenocarcinoma, 4 with HPV-independent adenocarcinoma, and 11 with adenosquamous carcinoma. ix cases were pattern A, 11 pattern B, and 33 pattern C. Silva pattern A, B, and C patients were statistically significantly different in terms of tumor size, FIGO Grade, FIGO Stage, depth

of invasion, and lymphatic invasion. However, no lymph node metastasis was observed in any of our Pattern A cases, and 2 of our cases with distant organ metastases were in Pattern C morphology. There was no statistically significant difference in prognosis, disease-free survival, and overall survival among Silva patterns. However, no disease-related deaths were observed in our pattern A cases, but unlike the literature, one pattern A case had recurrence. Eleven cases were tumor budding score (TBS)-1, 19 were TBS-2, and 20 were TBS-3. Tumor budding scores were statistically significantly different in terms of tumor size, FIGO grade, FIGO stage, depth of invasion, and lymphatic invasion. There was no statistically significant difference in terms of lymph node metastasis, distant organ metastasis, recurrence, prognosis, disease-free survival, and overall survival among tumor budding scores. There was a statistically significant relationship between Silva pattern and tumor budding score.

CONCLUSION: Although adenocarcinomas of the cervix are less common than squamous cell carcinomas, they form a highly heterogeneous tumor group in terms of both clinical and histological features. In addition to classical prognostic parameters, it is recommended that the Silva invasion pattern be included in routine pathology reports for selecting the surgical procedure and determining the prognosis of these tumors. Although no statistically significant difference was found due to the low number of cases in our study, it was observed that the overall survival rate of pattern A cases was higher than that of pattern B and C cases. Also, pattern A and B cases were found to be at earlier stages and lower FIGO grades compared to pattern C cases. In recent years, the high tumor budding score, which has been emphasized for its prognostic significance, was found to be associated with more advanced stages, larger tumor sizes, deeper invasion, and higher FIGO grade, and this relationship was statistically significant.

Keywords: Endocervical adenocarcinoma, Silva pattern classification, tumor budding

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Servikal kanserler Dünyada tüm kadın kanserleri içerisinde 4. sıradadır. 2020 Küresel Kanser Gözlem Verisine (GLOBOCAN) göre Dünyada orta ve az gelişmiş ülkelerde daha sık olmak üzere kadınlarda serviks kanseri insidansı %6,5, mortalite oranı %7,7'dir (1). Türkiye'de ise 2020 yılında serviks kanseri tanısı alan hasta sayısı 2532 olup bu vakaların 1245'i bu sebeple kaybedilmiştir. Servikal kanserler Türkiye'de kanser sıklığı ve kanserden ölüm sıralamasında 19.dur (1).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) serviks kanserlerini skuamöz hücreli kanserler (HPV ilişkili/ilişkisiz/spesifiye edilemeyen [NOS]) ve adenokarsinomlar (HPV ilişkili/ilişkisiz/NOS) ve serviksin diğer epitelyal tümörleri olarak sınıflamıştır (2).

En sık görülen servikal karsinom tipi HPV enfeksiyonuna sekonder gelişen skuamöz hücreli karsinomdur (SCC) (3). Endoservikal adenokarsinom (ESA) ise 2. en sık servikal karsinom tipi olup tüm servikal karsinomların %25'ini oluşturmaktadır (4). Çoğu ESA'da HPV enfeksiyonu ilişkilidir (4). Ancak son çalışmalar ESA'ların %15 kadarının HPV ilişkisiz olduğunu ve bu vakaların daha kötü prognozlu olduğunu göstermiştir (5). Ayrıca her iki kanserde de aynı tedavi modaliteleri kullanıldığında ESA'lar skuamöz hücreli karsinoma göre daha kötü prognozludur (6). ESA'lar erken evreden ileri evreye kadar değişken bir hastalık seyri göstermekle birlikte alt tipleri açısından da heterojen bir gruptur; bu nedenle ESA'nın özel tedavi protokolleri için prognostik faktörler kritik olarak gereklidir (6). Bu bilgi ile endoservikal adenokarsinom sınıflandırma sistemi, Uluslararası Endoservikal Adenokarsinom Kriterleri ve Sınıflandırması (IECC), 2018'de revize edildi ve ESA'nın prognostik değerlendirilmesinde önemi çalışmalarla gösterilmiş invazyon paternine dayalı Silva sistem sınıflamaya dahil edildi (7). IECC'ye göre ESA'lar etyolojiye ve ilgili temsil eden morfolojiye göre HPV-ilişkili (HPV-a) ve HPV ilişkisiz (HPV-i) olarak 2 grupta sınıflandırıldı (7). HPV ile ilişkiyi saptamada morfolojik bulgular yanı sıra immünohistokimya (İHK) yöntemiyle P16 antikoru, HPV DNA İn situ Hibridizasyon (ISH) ve HPV gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve kullanılabilmektedir (8).

Serviks kanserlerinde histolojik tip, tümör boyutu, invazyon derinliği, tümörün derecesi ve lenfovasküler invazyon (LVi) gibi çeşitli patolojik parametreler prognozu değerlendirmede yardımcıdır ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde kullanılır (6). Servikal kanserlerde SCC ve ESA arasında tedavi stratejisi olarak bir fark bulunmamaktadır (9). Bu tedavi radikal histerektomiler ile birlikte lenfadenektomiyi içermektedir. Servikal adenokarsinomların klinik yönetimi tümör boyutu ve invazyon derinliğine göre yapılmaktadır ve cerrahi tedavi çoğu negatif olmasına rağmen lenfadenektomiye de içermektedir (9). Bu da birçok postoperatif komplikasyonu beraberinde getirir. Görülebilecek komplikasyonlar arasında erken dönemde kanama, hematoma, üriner sistem enfeksiyonları, dizüri ve sinir yaralanmaları, geç dönemde üriner inkontinans, dizüri, pelvik organ prolapsusu, venöz tromboz ve lenfödem yer alır. Buna ek olarak genç yaş hastalarda infertilite kaybı da sayılabilir (10). Bu morbiditeler ESA'lar için daha spesifik uygun tedavi modalitelerinin gerektiğini göstermektedir (9).

2013 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada Silva ve arkadaşları ESA'ları invazyon paternlerine göre sınıflandıran bir sistem oluşturdu (11). Bu sistem lenf nodu (LN) metastazı riskini ve hastalığın prognozunu daha iyi tahmin eden ve ESA'ları 3 gruba (A, B, C) bölen bir sınıflamadır (Silva Sistemi) (11). Bu çalışmanın sonuçlarına göre patern A ESA'lar cerrahi sırasında lenf nodu rezeksiyonu gerektirmez ve çok iyi bir prognoza sahiptir. Patern B vakalarda nadiren lenf nodu metastazı ve nüks görülürken, patern C olan hastalarda lenf nodu metastazı sıklığı artmış olduğundan daha agresif bir cerrahi tedavi gerektirmektedir (11). Sonrasında literatürde bu konuda yapılan diğer çalışmalarda (4,10,12–15) benzer sonuçlar elde edilmiş olup bu çalışmalara tartışma bölümünde detaylı değinilecektir. 2020 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü Kadın Genital Sistem Tümörleri baskısında HPV-ilişkili ESA'nın klasik tipi destrüktif stromal invazyonun varlığını ve yayılımını, nükleer derece ve yapıyı, lenf nodu metastazını klinik bulgularla ilişkilendiren Silva patern bazlı sistem ile patern A, B ve C olmak üzere 3 prognostik gruba ayrıldı; Patern A, B ve C (11).

Ayrıca tümör invazyon paternine ek olarak, son zamanlarda yapılan çalışmalarda servikal kanserlerde peritümöral stromada neoplastik hücrelerden oluşan izole hücre

kümelerinin varlığı olarak tanımlanan ve aslında destrüktif invazyon paterninin bir biçimi olan tümör tomurcuklanmasının prognostik önemi araştırılmıştır (6,16–18). Bu çalışmalarda yüksek tümör tomurcuklanma sayısının ESA'lı hastalarda hastalıksız ve genel sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (6,16). Tümör tomurcuklanmasının bağımsız bir prognostik belirleyici olmadığı ancak nüks, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Bununla birlikte, hücre küme boyutu ve tomurcuk sayısını içeren yeni bir derecelendirme yaklaşımı ESA'lar için de bir çalışmada araştırılmıştır (6).

Biz de çalışmamızda merkezimizde 2007-2022 yıllarında rezeksiyon materyallerinden (Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP), konizasyon, histerektomi vb.) tanı almış ve takipleri yapılmış ESA'lı hastalarımızı geriye dönük tarayarak invazyon paterni bazlı Silva sistemine göre sınıflandırdık ve tümör tomurcuklanması derecelerini değerlendirdik. Vakalarımızın Silva paternlerinin ve tümör tomurcuklanma skorlarının prognostik önemini ve prognostik parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık. Böylece hastalarda klinik gidişatın daha iyi ön görülmesi, cerrahi tipinin planlanması, postoperatif tedavi protokolünün belirlenmesi ve hasta takibi konularında daha iyi bir süreç planlaması yapılabilecektir.

Ayrıca Silva Sistemi HPV-a ESA'ların klasik tipi için önerilmiştir. Fakat biz çalışmamıza herhangi bir tip ESA ve adenoskuamöz karsinom tanısı almış ve incelenabilir materyallerine ulaşılabilen hastaları dahil ettik. Silva sistemin kullanım alanını genişletmek HPV-ilişkisiz ESA'lar, HPV-a müsinöz tip ESA ve adenoskuamöz karsinomlar için de kullanılabilirliğini araştırmayı da amaçladık.

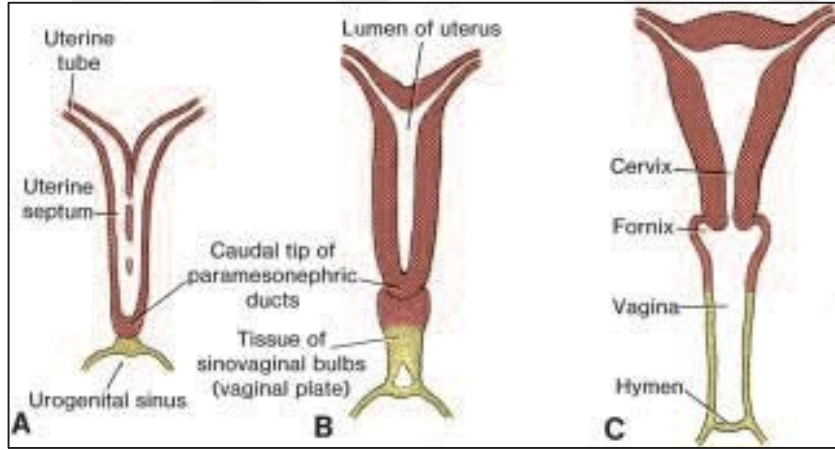
Ek olarak çalışmamızda tomurcuk sayısı ve hücre küme boyutuna dayalı yeni bir derecelendirme yaklaşımı olan bir algoritma ile vakalarımızın tümör tomurcuk derecelerini değerlendirmeyi ve bu derecelendirme sisteminin ESA'larda nüks, lenf nodu metastazı ve prognozu tahmin etmede kullanılabilirliğini, klinik önemini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviksin Embriyolojisi, Anatomisi, Histolojisi ve İşlevi

2.1.1 Embriyolojisi

Cinsiyet farklılaşması bazıları otozomal çok sayıda genin rol aldığı karmaşık bir süreçtir. Ana role sahip gen ise Y kromozomunun kısa kolu üzerindeki SRY genidir. SRY proteini testis belirleyici faktördür. Bu protein yokluğunda embriyonun cinsiyeti kadın tipinde gelişecektir. Embriyoda 2 tip genital kanal vardır; mezonefrik (Wolfian) ve paramezonefrik (Müllerien) kanallar. Gelişim esnasında SRY proteini yokluğunda paramezonefrik kanal kaudal yönde paramezonefrik kanalın lateralinde seyredip anteriorunda çaprazladıktan sonra karşı tarafın paramezonefrik kanalı ile birleşir ve uterus kanalını oluşturur. Birleşen kanalların ucu paramezonefrik veya Müllerien tüberkül denilen küçük bir şişlik oluşturur. Kaynaşan bu paramezonefrik kanallardan uterusun korpusu ve serviks gelişir (Şekil 1) (19–21).

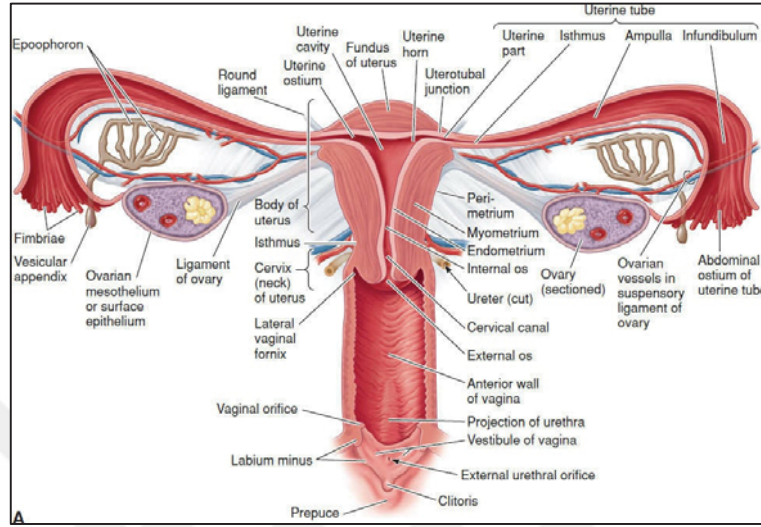


Şekil 1. Kadın genital sisteminin embriyolojik gelişimi (20)

2.1.2 Anatomisi

Nullipar erişkin uterusu yaklaşık 40-80 gram ağırlığında, uzun aksı 7-8 cm, kornular arası 5 cm ve anterior- posterior 2,5 cm ölçülerinde, armut şekilli, kaviteli, musküler bir

organdır. Bu ölçüler yaşa, menstrüel faza ve parite durumuna göre oldukça değişkendir (Şekil 2) (21).



Şekil 2. Uterus anatomisi (21)

Serviks uterusun 2,5-3 cm uzunluğunda, 1/3 alt kısmını oluşturan fibromusküler bölümdür. Bir kısmı vajinanın üst kısmına doğru çıkıntı yapar (vajinal kısım), geri kalanı vajinanın üst kısmında yer alır (supravajinal kısım). Serviksin vajinal kısmı vajinaya doğru protrude görünümündedir ve ektoserviks olarak adlandırılır. Endoservikal kanal ile ilişkili olan supravajinal kısmı ise endoserviks olarak adlandırılır. Endoservikal kanal endoservikal kavite ve endometriyal kaviteyi birbirinden ayıran internal ostian başlayarak endoserviks ve ektoserviksi birbirinden ayıran eksternal osa kadar devam eden silindirik şeklindeki kanaldır (21).

Uterusun ana arteri hipogastrik arterlerden ayrılan sağ ve sol uterin arterlerdir. Uterin arter istmus seviyesinde inen ve çıkan dallara ayrılır. Çıkan uterin arter mezosalpenkste ovaryan arter (aortun bir dalı) ile serbestçe anastomoz yaparken, inen dal vajinal arteriyel damarlar ile anastomoz yapar. Hem çıkan hem de inen uterin arterler, sirküferansiyel olarak düzenlenmiş olup kompleks bir subserozal arter ağı olan arkuat arterleri oluşturur. Bunlar da miyometriyuma nüfuz eden bir dizi radyal arteri oluşturur. Bu radyal damarların her biri, miyometriyumun iç 1/3'ünde, düz arterlere (bazal tabakayı besler) ve endometriyumun spiral arterleri haline gelen arterlere ayrılır.

İntramiyometriyal uterin arterlerin en belirgin özelliği kıvrımlı olmalarıdır. Bu durum üreme süreci boyunca uterus boyutlarındaki değişikliklerle ilgilidir. Uterusun venöz drenajı arteriyel beslenmesine paraleldir (21).

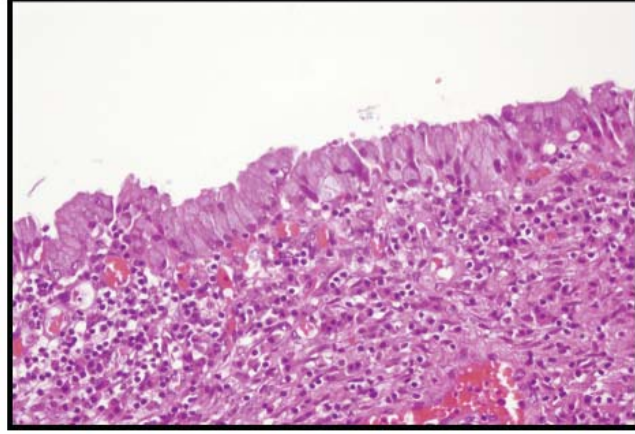
Lenfatikler hem servikte hem de korpusta bulunur. Endometriyumda lenfatik damarlar, fonksiyonel glandlar ile yakından ilişkilidir. Miyometriyum ve servikal stroma, subserozal pleksusa doğru ilerleyen karmaşık bir lenfatik ağı içerir. Hem mukozal hem de kas tabakalarında, serviks ve korpus arasında lenfatik anastomozlar bulunur ve bazen servikal karsinomlar korpusa yayılmak için bu yolu kullanabilir. Tersinin doğru olup olmadığı henüz bilinmiyor (22).

2.1.3 Histolojisi

Uterin serviks histolojik olarak 2 farklı kısımdan oluşur. Endoserviks kolumnar tek katlı müsinöz epitelle döşeli kısımdır. Ektoserviks ise çok katlı yassı skuamöz epitelle döşeli kısımdır. Endoserviks epitelinden ektoserviks epiteline geçiş kısmı transformasyon zonu olarak adlandırılır ve serviks karsinomlarının çoğu bu zondan gelişir. Servikal stroma, ağırlıklı olarak fibröz doku ve kan damarlarından oluşur. Küçük düz kas demetleri içerebilir ancak bu düz kaslar uterusun diğer kısımlarından daha az orandadır. Normal servikal stromada dağınık halde lenfositler ve plazma hücreleri normal olarak bulunabilir (21).

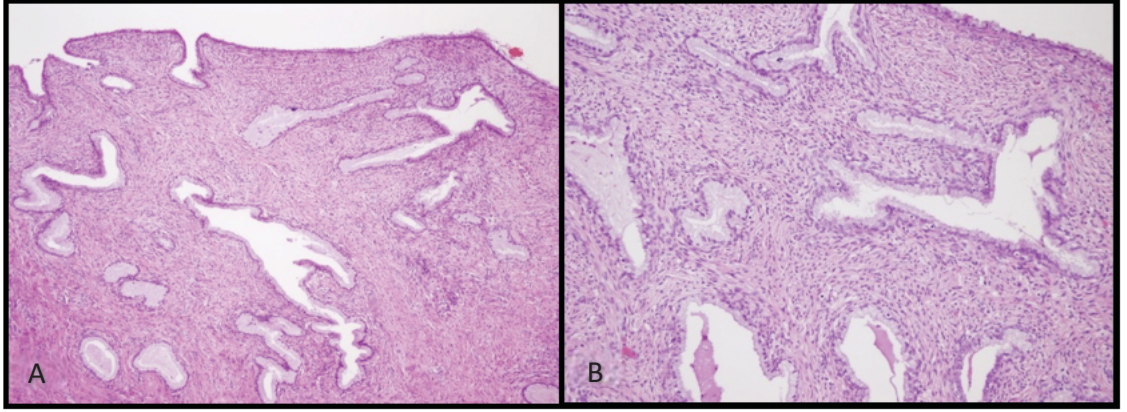
Endoserviks, müsinle dolu sitoplazmaları olan küçük, genellikle bazalde yerleşimli çekirdeklere sahip hücrelerden oluşan tek katlı kolumnar epitel ile döşelidir (Resim 1). Goblet hücreleri bulunabilir. Çekirdekler genellikle elonge şekilli ve dens kromatinlidir. Endoservikal epitel hasar aldığı ve rejenerasyon olduğunda çekirdekler daha büyük ve daha yuvarlak hale gelebilir ancak neoplastik olmayan endoservikal hücrelerde mitotik figürlerin görülmesi zordur. Endoservikal hücrelerde mitotik figürler kolayca görülüyorsa, özellikle çekirdekler iri ve nükleoller belirginse, iyi differansiye adenokarsinom veya in situ adenokarsinom düşünülmelidir. Normal endoservikal hücrelerde nükleoller göze çarpmaz, ancak rejenerasyon, gebelik ve neoplastik transformasyon sırasında belirgin hale gelebilirler. Endoservikal mukozada silyalı hücreler de görülür. Bu hücreler

endoservikal in situ adenokarsinom tanısında önemlidir. Endoservikal epitelde tanımlanmış diğer hücreler subkolumnar rezerv hücrelerdir. Bu hücreler müsin sekrete eden hücrelere ve silyalı hücrelere differansiye olma yeteneğine sahiptir. Endoservikste de endokrin hücreler bulunabilir (21).



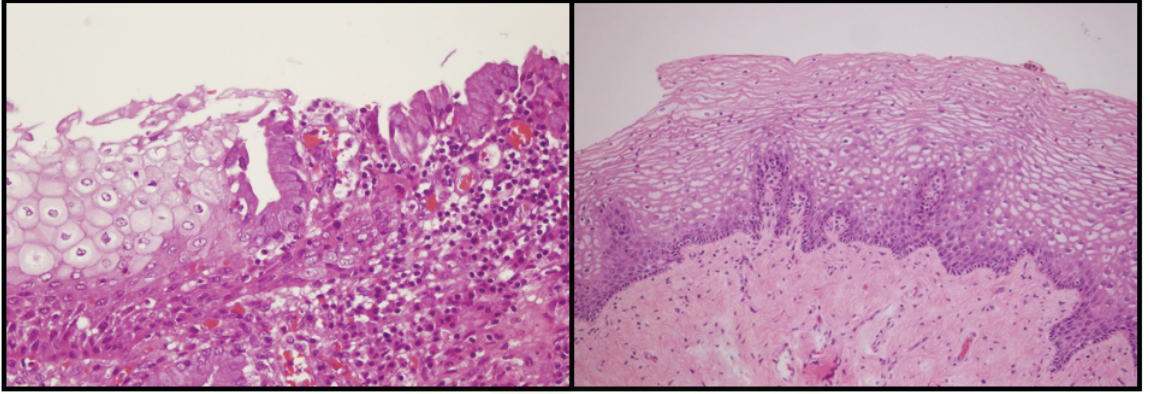
Resim 1. Endoservikal epitel; çekirdekleri bazalde yerleşmiş müsin içeren tek katlı kolumnar epitel (H&E 400X)

Endoservikal epitel endoservikal kanalın yüzeyini döşemekle kalmaz, aynı zamanda elonge yarıklar oluşturarak stromaya girer. Kesitlerde bu yarıklar stroma içinde gerçek endoservikal glandların bulunduğu dair yanlış bir izlenim vermektedir. Seri kesitler ve üç boyutlu rekonstrüksiyonlar yoluyla, stroma içindeki endoservikal glandlar gibi görünenlerin aslında endoservikal epitelin stroma içine yarıklar oluşturan kompleks girintileri olduğu gösterilmiştir. Biz yazımızda endoservikal glandlar terimini kullanacağız (Resim 2). Benign endoservikal glandların servikal stromada uzanabileceği derinlik serviksten servikse değişir. 1 cm derinliğe uzanabilmelerine karşın genellikle 5 mm'den daha az derinlikte bulunurlar. Bu anatomik varyasyon, “minimal invaziv adenokarsinom” tanısı düşünüldüğünde önem kazanmaktadır. Endoservikal hücreler menstrual siklus sırasında minimal morfolojik değişiklikler göstermektedir (21).



Resim 2. Endoservikal glandlar (A: H&E 200X, B: H&E 400X)

Transformasyon zonu müsinöz epitelin skuamöz epitele dönüştüğü bölümdür. İki tip epitel arasındaki bu geçiş skuamokolumnar bileşke olarak adlandırılır (Resim 3A). Endoservikal müsinöz epitelin skuamöz epitele dönüşmesinde iki mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir; skuamöz epitelizasyon ve skuamöz metaplazi. Skuamöz epitelizasyon ektoserviksten matür doğal skuamöz epitelin doğrudan gelişmesidir. Skuamöz epitelizasyon sırasında, matür skuamöz hücreler endoservikal glandüler hücrelerin altında yer alır. Endoservikal hücreleri bazal membrandan dışarı doğru iterler, kolumnar hücreler dejenere olur ve dökülür. Skuamöz metaplazi ise önce endoservikal rezerv hücrelerin çoğalmasını ve ardından bu hücrelerin müsin üreten hücreler yerine skuamöz hücrelere farklılaşmasını ifade eder (21).



Resim 3. A) Skuamokolumnar bileşke, transformasyon zonu; nonkeratinize stratifiye skuamöz epitel ile tek katlı kolumnar müsin içeren epitelin geçişi. (H&E 400X), B) Ektoserviks histolojisi; nonkeratinize stratifiye skuamöz epitel (H&E 200X)

Ektoservikal mukoza, nonkeratinize skuamöz epitel morfolojisinde olup, süperfisyal, intermediyer, parabazal/bazal tabakalardan oluşmaktadır (Resim 3B). Bazal hücreler yuvarlak-küboidal şekilli, dar sitoplazmalı, hiperkromatik çekirdeklere sahipken parabazal hücreler biraz daha büyüktür ve daha geniş sitoplazmalıdır. Bazal/parabazal tabakada dağınık mitotik figürler görülebilir. Epitelin büyük kısmını oluşturan intermediyer ve süperfisyal tabakalardır. Hücreler matürleştikçe sitoplazmaları genişler, çekirdeği küçülür ve veziküler hal alır. İntermediyer tabaka daha geniş sitoplazmaya ve biraz daha küçük veziküler çekirdeklere sahip hücrelerden oluşur. Sitoplazmalarında glikojen birikimi başlamıştır. Süperfisyal hücreler küçük, yuvarlak, düzenli piknotik çekirdekler içerir ve sitoplazmaları daha fazla glikojen birikiminin sonucu olarak geniş ve berraktır. Servikal skuamöz epitel, vajinal mukozada östrojen-progesteronun neden olduğu değişikliklere benzer şekilde menstruel siklus sırasında değişikliklere uğrar. Ektoservikte endokrin hücrelerin de varlığı bilinmektedir (21).

2.1.4 İşlevi

Uterin serviks iç genital organların anatomik desteğinde önemli bir rol oynar ve doğumda aktif bir rol alır ancak birincil rolü servikal mukus üretimidir. Servikal mukus,

vajinal mikroorganizmaların üst genital yola erişmesini önleyen ve spermin uterusu ve fallop tüplerine erişimini engelleyen fonksiyonel bir kapı görevi görür. Menstrüel döngünün ortasında, servikal mukusun kimyasal içeriği değişir ve viskozitesi azalır. Bu, spermin üst genital trakta geçişine izin verme etkisine sahiptir. Ayrıca servikal mukus, seminal sıvı bileşenlerinin uzaklaştırılmasında (sperm fagositozunun önlenmesinde) ve sperm depolanması, kapasitasyon ve migrasyonu için uygun ortamın sağlanmasında önemli bir rol oynar. Bu durum spermin üst genital trakta geçişini kolaylaştırır (21).

2.2 Endoservikal Adenokarsinom

Dünya Sağlık Örgütü Kadın Genital Sistem Tümörleri 2020 baskısında servikal kanserleri “Skuamöz hücreli karsinomlar ve prekürsörleri”, “Adenokarsinomlar ve prekürsörleri” ve “Diğer Eitelyal Tümörler” olarak 3 kategoride sınıflamıştır (2). Biz burada daha çok Adenokarsinomlar başlığına değineceğiz. Servikal adenokarsinomların WHO 2020 sınıflaması Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Servikal adenokarsinomlarda WHO 2020 sınıflaması (2)

Servikal Adenokarsinomlar ve Prekürsörleri
İn situ adenokarsinom, HPV ilişkili
Adenokarsinom, HPV ilişkili
İn situ adenokarsinom, HPV ilişkisiz
Adenokarsinom, HPV ilişkisiz, gastrik tip
Adenokarsinom, HPV ilişkisiz, berrak hücreli tip
Adenokarsinom, HPV ilişkisiz, mezonefrik tip
Diğer Adenokarsinomlar

2.2.1 Epidemiyolojisi

Servikal sitolojik kanser taramasının ve HPV aşılmasının rutin olarak yapılmadığı toplumlarda adenokarsinom tüm servikal karsinomların yaklaşık %5’ini oluşturmaktadır.

Buna karşın taramanın ve aşılamanın rutin olarak uygulandığı gelişmiş ülkelerde; skuamöz prekürsör lezyonların saptanması ve tedavisi nedeniyle göreceli olarak bu oran son yıllarda %10-25'lere yükselmiştir (2). HPV aşılması ile servikal neoplaziler önlenmeye çalışılırken servikal kanser taraması ile de servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)-yüksek dereceli, in situ adenokarsinom (AİS) gibi yaygın prekürsör lezyonları erken tespit edip ve etkili bir şekilde tedavi etmek amaçlanmaktadır (22).

ESA hastalarının tanı yaşı ortalama 40-42'dir ve HPV ilişkisiz adenokarsinomlarda yaş daha gençtir (2).

2.2.2 Etiyolojisi

Servikal karsinomlar en sık HPV enfeksiyonuna sekonder gelişirler (3). Çoğu ESAda HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir (4,23). En yaygın HPV tipleri 18, 16, 45 olup bu tipler vakaların yaklaşık %95'ini oluşturur (2). Ancak son çalışmalar ESA'ların %15 kadarının HPV ilişkisiz olduğunu ve bu vakaların daha kötü prognozlu olduğunu göstermiştir (5).

2.2.3 Risk Faktörleri

Endoservikal adenokarsinom gelişimi için risk faktörleri: Multiple cinsel partner, genç yaşta ilk cinsel ilişki gibi hastanın seksüel durumu ile ilgili bilgiler ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsüdür. 5 yıldan fazla oral kontraseptif kullanımının adenokarsinom riskini 1,5 kat artırdığı ancak intrauterin kontraseptif kullanımının ise koruyucu olduğu gösterilmiştir (24). Sigara kullanımının serviks adenokarsinomu ile ilişkisi SCC'ye oranla daha azdır (23).

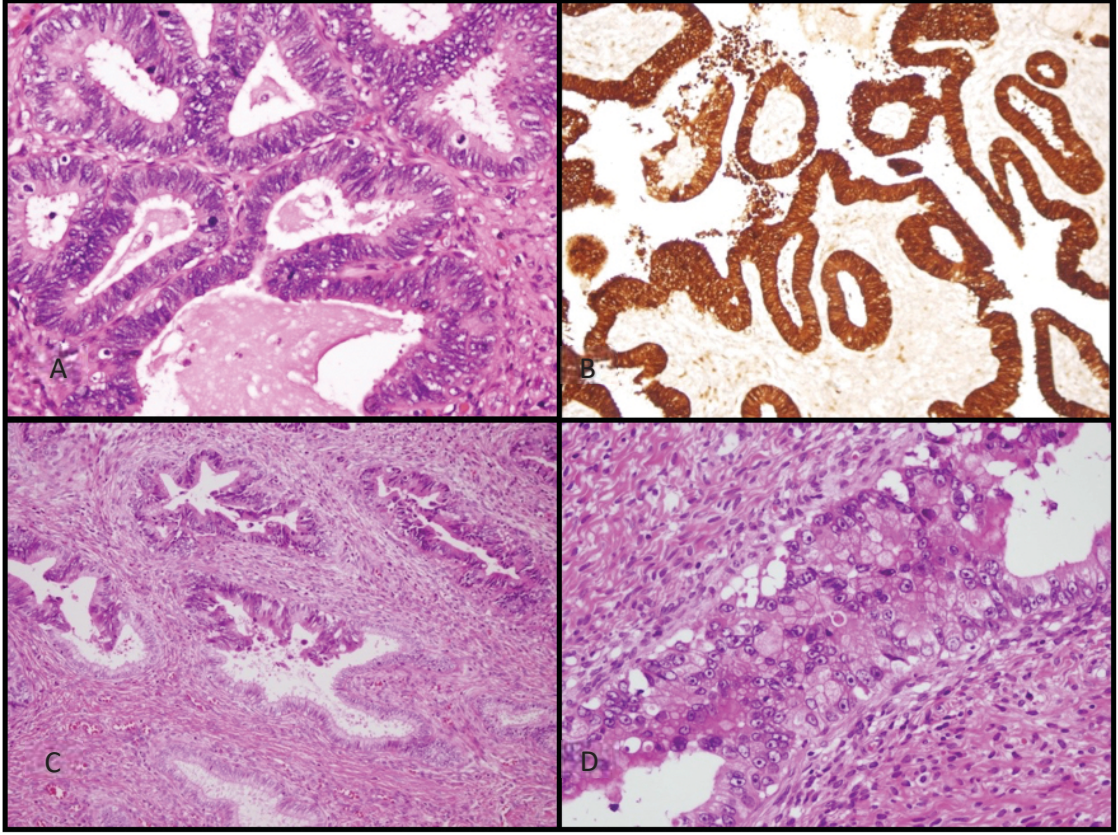
2.2.4 Klinik Prezantasyonu

Hastaların çoğu asemptomatik olmakla birlikte en sık görülen semptom anormal vajinal kanamadır. Nadiren başvuru şikayetleri mukoid vajinal akıntı veya pelvik ağrı olabilir (24). ESA'ların çoğu transformasyon bölgesinde ortaya çıkar.

2.2.5 Prekürsör Lezyonlar

İn situ adenokarsinom HPV-ilişkili ve HPV-ilişkisiz olmak üzere 2 gruba ayrılır.

HPV-ilişkili prekürsör lezyonlar klasik tip endoservikal in situ adenokarsinom ve stratifiye müsin üreten intraepitelyal lezyonu (SMILE) içerir (Resim 4) (25,26). Tanı anındaki ortalama yaş, invaziv ESA yaş ortalamasından 10-15 yaş daha gençtir (2). Her ikisi de özellikle HPV 16, 18 ve 45 olmak üzere yüksek riskli HPV enfeksiyonu ile ilişkilidirler ve İHK'sal P16 ile diffüz sitoplazmik ve nükleer boyanma gösterirler (26). Morfolojik olarak var olan glandüler yapıyı bozmadan endoservikal epitelin yerini alan, genellikle psödostratifiye, hiperkromatik çekirdekli, müsin deplese olan kolumnar hücrelerdir, apoptoz ve mitozlar (yüzen mitoz) kolayca seçilebilir (27). Ayrıca goblet hücreleri içeren ya da içermeyen intrasitoplazmik müsin, pembemsi-kırmızımsı apikal sitoplazma, boyutları artmış hiperkromatik ya da kaba kromatinli düzensiz sınırlı elonge veya yuvarlak çekirdekler görülebilir (2). Nükleoller nadiren seçilebilir (2). İmmünohistokimyasal olarak p16 ile kuvvetli ve diffüz olarak pozitifdir ve Ki67 ile artmış proliferatif indeks izlenir. Karakteristik olarak östrojen reseptörü (ER) ekspresyon kaybı ve daha spesifik olarak progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu görülür (2). AİS'in önemli bir alt tipi SMILE'dir. SMILE tüm tabakalarında müsin içeren stratifiye epitelden oluşan intraepitelyal lezyondur ve sıklıkla periferinde bazoloid/rezerv hücrelerden oluşan bir kufı bulunur. Nükleer atipi, hiperkromazi, mitoz ve apoptotik cisimcikler genellikle görülür (2).



Resim 4. İn situ adenokarsinom, HPV ilişkili. A) Müsin depleyonu ile birlikte atipi gösteren kolumnar epitelle döşeli yüzeysel servikal glandlar, kolaylıkla seçilen luminal mitozlar ve apoptozlar (H&E 400X), B) p16 antikoru ile İHK'sal diffüz sitoplazmik ve nükleer (blok tarzda) boyanma (p16, 200X), C) Normal endoservikal epitel ile in situ adenokarsinom geçişi (H&E 200X), D) SMILE; İntraepitelyal, stratifiye müsinöz neoplastik hücreler (H&E 400X)

HPV ilişkisiz prekürsör lezyonlar atipik lobüler endoservikal glandüler hiperplazi ve gastrik in situ adenokarsinom olarak tanımlanır (25,26). Gastrik in situ adenokarsinom karakteristik olarak gastrik tip differansiyasyon gösterir. Morfolojik olarak belirgin hücre sınırları olan kuboidal veya kolumnar hücreler, eozinofilik-soluk, vakuollü sitoplazma, hafif-şiddetli arasında değişen nükleer atipi ile karakterizedir (28). Mitoz ve apoptoz mevcuttur ama göze çarpmaz. Goblet hücreleri sıklıkla görülür. Var olan endoservikal

glandüler yapı korunmuştur (2). İHK'sal olarak P16 ile yamasal pozitiflik görülebilir ama blok tipi diffüz boyanma genellikle görülmez (26). İHK'sal olarak CK7 ve HIK1083 ile pozitifdir. PAX8 ve CDX2 ile de genellikle pozitifdir. ER ve PR negatif ya da zayıf pozitifdir. Anormal P53 boyanması tanıyı destekleyebilir (2).

2.2.6 Patogenezi

Çoğu adenokarsinom HPV tip 16 ve 18 ile ilişkilidir (2). HPV'nin E6 ve E7 viral onkoproteinleri sırasıyla P53 ve RB1'i inaktive eder; bu inaktivasyon konak genomuna entegrasyon, genomik instabilite ve somatik mutasyonların birikmesi ile ilişkilidir (2). HPV ilişkili adenokarsinomlarda düşük kopya sayılı alterasyonlar ve mikroRNA düşük/yüksek ekspresyonu görülebilir. CpG adaları hipermetilasyonu ve KRAS mutasyonları da saptanabilir (2).

2.2.7 Makroskopisi, Örneklenmesi ve Raporlanması

Endoservikal adenokarsinom makroskopik olarak fungatif, polipoid ya da papiller görünümde ekzofitik kitle veya ülserasyon şeklinde ortaya çıkan bir tümördür (2,24). Farklı cerrahi prosedürlerle eksize edilir ve her prosedürün farklı makroskopik örnekleme tekniği vardır.

Endoservikal adenokarsinomun doğru patolojik tanısı, raporlanması ve evrenmesi materyalin makroskopik incelemesinden elde edilen bilgilerin mikroskopi ile birlikte değerlendirilmesine bağlıdır ve bu nedenle makroskopik örneklemede standardize edilmiş sistematik bir yaklaşım kullanılmaktadır (29).

Endoservikal adenokarsinom için gelebilecek spesmen tipleri; LEEP, konizasyon, trakelektomi, histerektomi, pelvik ekzenterasyon ve lenfadenektomidir (30).

LEEP ve konizasyon; kolposkopik olarak şüphelenilen/biyopsi ile doğrulanmış hastalarda skuamokolumnar bileşkenin eksizyonu için kullanılan bir yöntemdir ve elektrocerrahi cihazı ile skuamokolumnar bileşke etrafında tek bir sirküferansiyel geçişte yapılır, sağlam silindirik bir doku çıkarılır (29). Örneklemesi işlemi sırasında

öncelikle ektoservikal ve endoservikal cerrahi sınırlar farklı renkte doku boyaları ile boyanır (30). Materyal üzerinde izlenen bir lezyon varsa tarif edilmelidir (30). Fiksasyon tamamlandıktan sonra (en az 3 saat %10 tamponlu formalinde) spesmen saat kadrantları yönünde radyal şekilde 2-3 mm kalınlıkta dilimlenir. Burada amaç her dilimde endo ve ektoservikal cerrahi sınırlar ve bağ doku cerrahi sınırın gösterilebilmesidir (29,30). Gönderilen spesmenin tamamı örneklenir (29,30).

Trakelektomi; evre I serviks kanserlerinde doğurganlık koruyucu amaçla kullanılan cerrahidir ve serviksin tamamı ile birlikte üst vajinanın bir kısmı ve alt parametriumlar da çıkarılır (29). Spesmen geldiğinde cerrahi sınırlar işaretlenir, açılıp sabitlenerek fiksasyona bırakılır (29). Fiksasyon sonrasında materyal servikal kanala dik şekilde 2-3 mm aralıklarla dilimlenir, her dilimde iki uçta endoservikal cerrahi sınır ve vajinal cerrahi sınır görülmelidir (29). Tümör makroskopik olarak görülüyorsa tarif edilmeli, cerrahi sınırlar ile ilişkileri belirtilmelidir (29).

Histerektomi; radikal, modifiye radikal ve basit olmak üzere 3 tip histerektomi vardır. Radikal histerektomi ESA'larda doğurganlığın korunması beklenmeyen hastalarda tercih edilen yöntemdir ve uterus korpus, serviks, vajinanın üst kısmı ve parametriumları içerir (29). Lenfovasküler invazyonu olan evre IA1 ve evre IA2 olan hastalarda modifiye radikal histerektomi, lenfovasküler invazyonu olmayan evre IA1 hastalarda ise basit histerektomi düşünülebilir (29). Uterusun ağırlık ve boyutları belirlenir, serviks ve eksternal osun ölçüleri verilir, endoservikal kanal uzunluğu ölçülür, parametriumların ve vajinanın boyutları verilir, tümörün vajina ve parametriumlar ile ilişkisi belirtilir (29,30). Vajina cerrahi sınır, parametriumlar, serviksin ön ve arka yüzlerindeki yumuşak dokular doku boyaları ile işaretlenir, parametrial dokular ayrılır ve tamamı takibe alınır (29,30). Tüm serviks 2-3 mm aralıklarla longitudinal olarak dilimlenir, tümörün lokalizasyonu ve ölçüleri verilir, servikal stromaya invazyon derinliği ve bu alandaki duvar kalınlığı belirtilir (29,30). Tümörün invazyon derinliğini ve komşu anatomik yapılarla ilişkisini gösteren örnekler alınır (29,30).

Lenfadenektomi; yapılan cerrahi prosedür içerisinde ayrıca gönderilen lenf düğümleri olabilir. Gönderilen materyalde lenf düğümleri diseke edilmeli ve tamamı örneklenmelidir (30).

Endoservikal adenokarsinom tanılı bir patoloji raporunda mutlaka belirtilmesi gereken parametreler; gönderilen spesmenin tipi, tümör lokalizasyonu, histolojik alt tipi, boyutları, yayılımı, invazyon derinliği ve özellikleri, cerrahi sınırlar, parametrijal tutulum ve cerrahi sınır, lenfovasküler invazyon, çevre serviks, endometriyum, miyometriyum, overler ve tubalar, var ise lenf düğümleri (31).

2.2.8 Histopatolojik Özellikler ve Morfolojik Subtipler

Endoservikal adenokarsinomlar, çeşitli histolojik paternler sergileyen heterojen bir gruptur (24).

HPV ilişkili ESA'ların 2 alt tipi mevcuttur; klasik tip ve müsinöz tip.

Klasik tip ESA'lar tüm servikal adenokarsinomların yaklaşık %75'ini oluşturur. Endoservikal müsinöz epitelden kaynaklanır. Mikroskopik olarak iyi differansiye tümörler ekzofitik papiller ve/veya infiltratif büyüme paternleri gösterirler, düzensiz kistik-tübüler glandlar, intraluminal papiller yapıya sahip glandlar ya da kribriform yapıda glandlardan oluşabilir (Resim 5). Orta derecede differansiye tümörler küçük kribriform yapılardan oluşan tabakalar olarak görülür. Az differansiye tümörler ise solid hücre adaları oluşturur. Neoplastik glandları oluşturan hücreler; uzun kolumnar ve elonge şekilli ve pleomorfik çekirdekli. Tipik olarak göze çarpan intrasitoplazmik müsinleri vardır. Nükleer atipi (hiperkromazi, boyut ve şekillerde değişiklik, kaba kromatin) genellikle belirgindir. Tipik olarak sitoplazmanın apikalinde bulunan mitotik figürler, apoptotik cisimler görülür, ancak tümör nekrozu nispeten nadirdir. İHK'sal olarak tümör hücrelerinde yüksek riskli HPV ile ilişkiyi de gösteren p16'nın kuvvetli diffüz ekspresyonu saptanır. Yüksek riskli HPV ile ilişkili ESA'lar tipik olarak hormon reseptör ekspresyonunu kaybeder. Bazı vakalarda PR ekspresyon kaybıyla birlikte (normal glandlardaki tipik güçlü ekspresyona kıyasla azalmış, daha zayıf ve yamalı/fokal) ER ekspresyonu korunmuştur, ancak bazı vakalarda

hem ER hem de PR'nin ekspresyonu korunmuş olabilir. HPV 16 DNA'sının varlığı ISH yöntemi ile de saptanabilir. Villoglandüler olarak adlandırılan varyantı ekzofitik papiller büyüme paterni ile karakterizedir. Papillalar klasik tipin kolumnar hücreleri ile döşelidir, orta derecede atipi izlenir. Luminal sınırlar düzgündür. Servikal stromaya invazyon yoktur ya da minimaldir (2,7,24). Klasik tip ESA'larda saptanan yaygın moleküler değişiklikler PIK3CA, KRAS ve PTEN mutasyonlarını içerir (25).

Müsinöz tipte ESA'lar tüm servikal adenokarsinomların yaklaşık %10'unu oluşturur. Klasik tip ile arasındaki esas fark tümöral hücrelerin %50'sinden fazlasında intrasitoplazmik müsin varlığıdır. 4 varyantı vardır; müsinöz NOS adenokarsinom, intestinal adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom ve invaziv stratifiye müsin üreten karsinom (iSMC). Müsinöz NOS adenokarsinom hücrelerinin H&E ile soluk boyanan, normal endoservikse benzeyen müsinöz sitoplazmaları vardır (Resim 6). İntestinal adenokarsinomda tümörün %50'sinden fazlasını goblet hücreleri ve/veya enteroendokrin hücre differansiyasyonu oluşturur (Resim 7). Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomda tümörün %50'sinden fazlasını sitoplazmada çekirdeği kenara iten müsinöz vakuolü bulunan zayıf koheziv yuvarlak hücreler oluşturur (Resim 8). İnvaziv stratifiye müsin üreten karsinom periferik palizatlanmış ve intrasitoplazmik müsin içeren stratifiye kolumnar hücrelerden oluşan invaziv yuvaların SMILE ile karışımından oluşur (Resim 9) (2,7,24,25). HPV ilişkili endoservikal adenokarsinomların özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir.

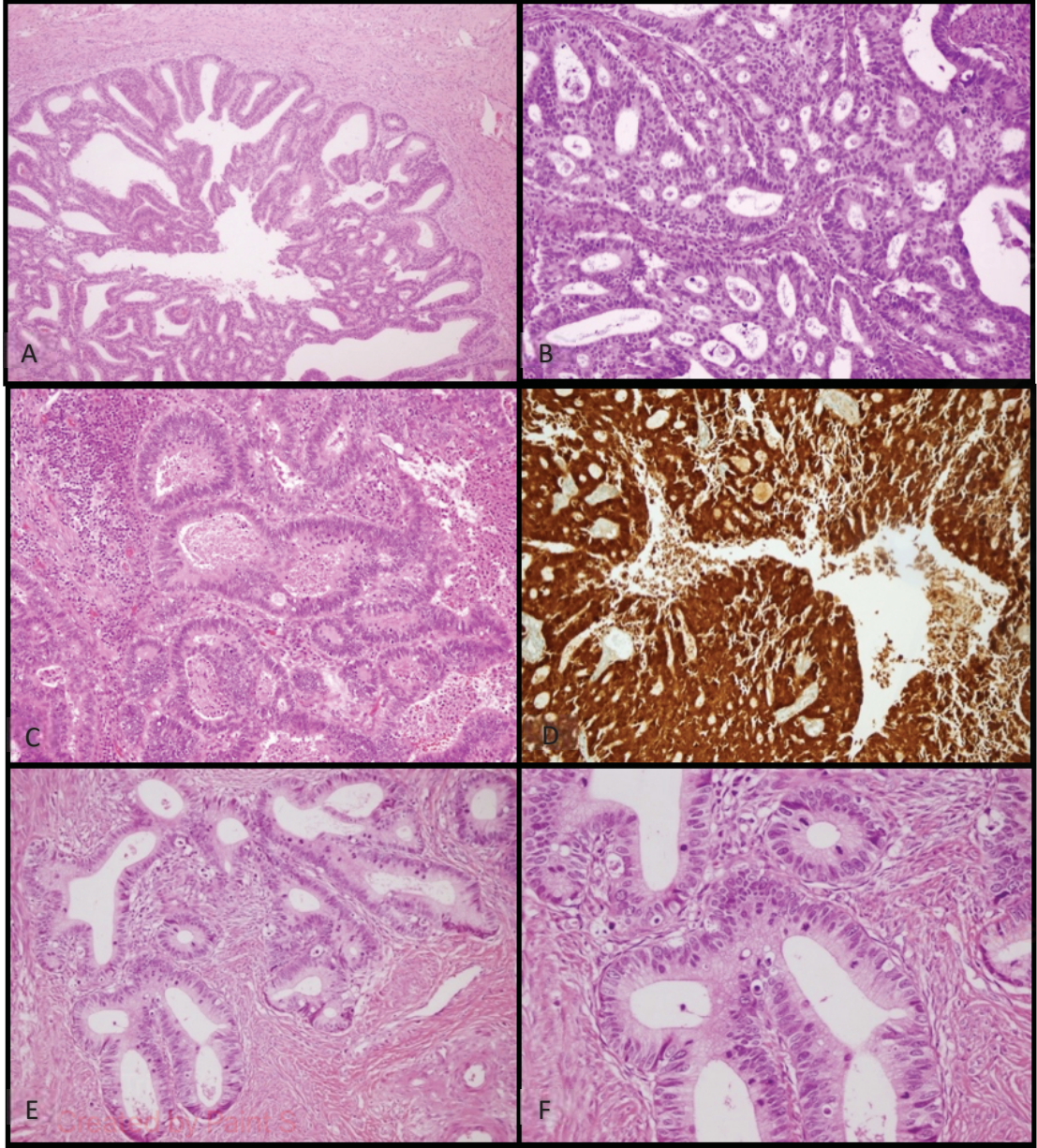
Tablo 2. HPV ilişkili endoservikal adenokarsinomların özellikleri (2)

Klasik tip

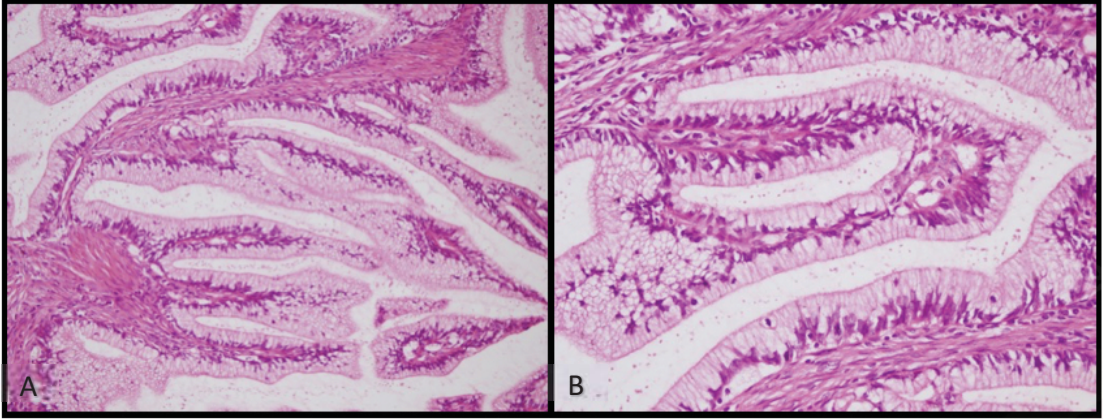
- Tüm ESA'ların yaklaşık %75'i
- Müsinöz sitoplazmalı hücreler %50'den azdır.
- Papiller (villoglandüler dahil) ve mikropapiller büyüme paterni görülebilir.
- ❖ Villoglandüler varyant; ekzofitik papiller büyüme ile karakterize nadir bir lezyondur. Papillalar orta derecede atipi gösteren kalsik tip kolumnar epitel ile döşelidir. Luminal sınır düzgündür. Servikal stromal invazyon yoktur ya da minimaldir.

Müsinöz tip

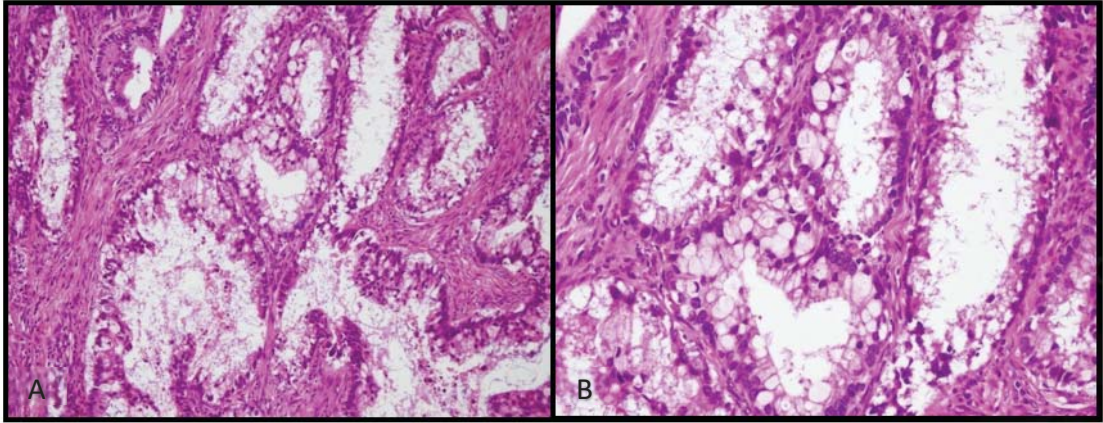
- Tüm ESA'ların yaklaşık %10'u
- Hücrelerin %50'sinden fazlasında intrasitoplazmik müsin görülür ve tipik olarak klasik tip komponenti de vardır.
- 4 alt bölüme ayrılmıştır.
- ❖ Müsinöz adenokarsinom, NOS; normal endoservikse benzeyen H&E ile soluk mor boyanan müsinöz sitoplazma
- ❖ İntestinal adenokarsinom; goblet hücre ve/veya enteroendokrin hücre differansiyasyonu tümörün %50'sinden fazlasını oluşturur.
- ❖ Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom; nükleusu sitoplazmanın kenarına iten müsinöz vakuolü bulunan, gevşek nonkoheziv hücreler tümörün %50'sinden fazlasını oluşturur.
- ❖ İnvaziv stratifiye müsin üreten karsinom; sıklıkla SMILE ve intrasitoplazmik müsin içeren stratifiye epitelden oluşan invaziv yuvaların karışımından oluşur. Genellikle az ya da orta derecede differansiyedirler.



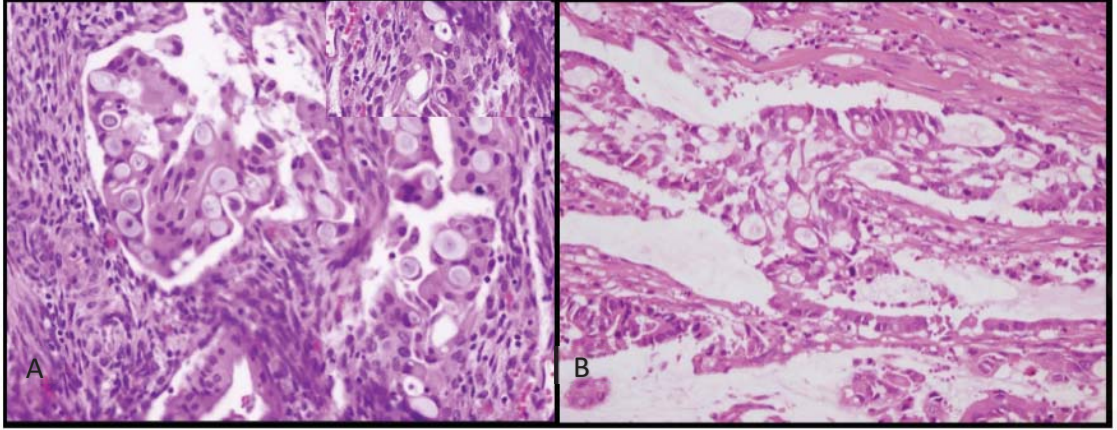
Resim 5. Klasik tip ESA. A) Müsini deplese kolumnar hücrelerle döşeli neoplastik glandlar (H&E 40X), B) Kribriform yapı oluşturan neoplastik glandlar (H&E 200X), C) Psödostratifiye müsini deplese atipik kolumnar hücrelerle döşeli glandlar ve kolaylıkla seçilen apikal mitozlar (H&E 200X), D) İHK'sal p16 antikoru ile diffüz sitoplazmik ve nükleer (blok tarzda) boyanma (P16 100X), E-F)Müsini deplese elonge şekilli hiperkromatik kolumnar hücrelerle döşeli irregüler glandlar, kolaylıkla göze çarpan apikal mitozlar ve apoptozlar (E: H&E 100X, F: H&E 200X)



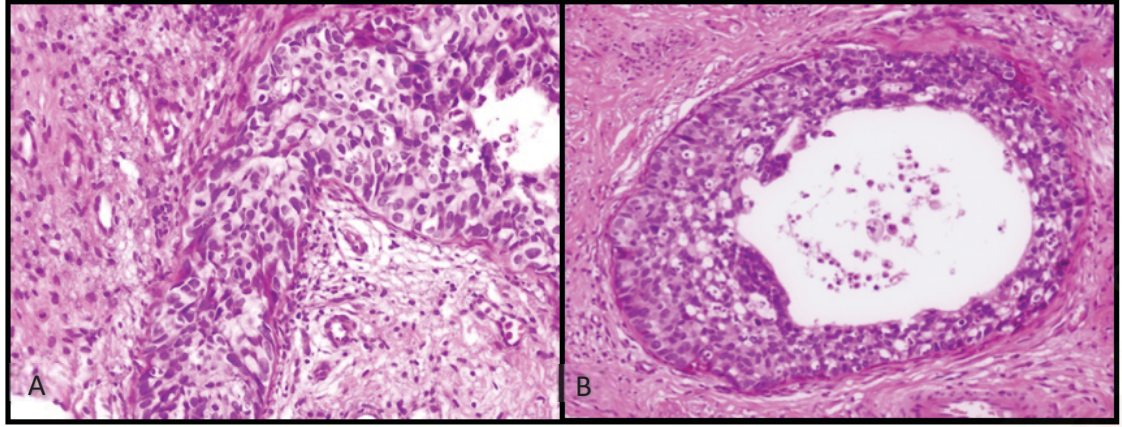
Resim 6. Müsinöz NOS tip ESA. A-B) Nükleer atipi gösteren kolumnar müsinöz epitelle döşeli irregüler glandlar, kolayca seçilen luminal mitoz ve apoptozlar (A: H&E 200X, B: H&E 400X)



Resim 7. Müsinöz intestinal tip ESA. A-B) Goblet hücre differansiyasyonu gösteren atipik hücrelerle döşeli neoplastik glandlar (A: H&E 200X, B: H&E 400X)



Resim 8. Taşlı yüzük hücreli tip ESA. A-B) Abondan intrasitoplazmik müsin içeren çekirdeği perifere itilmiş nonkoheziv atipik hücreler (A: H&E 400x, B: H&E 400x)

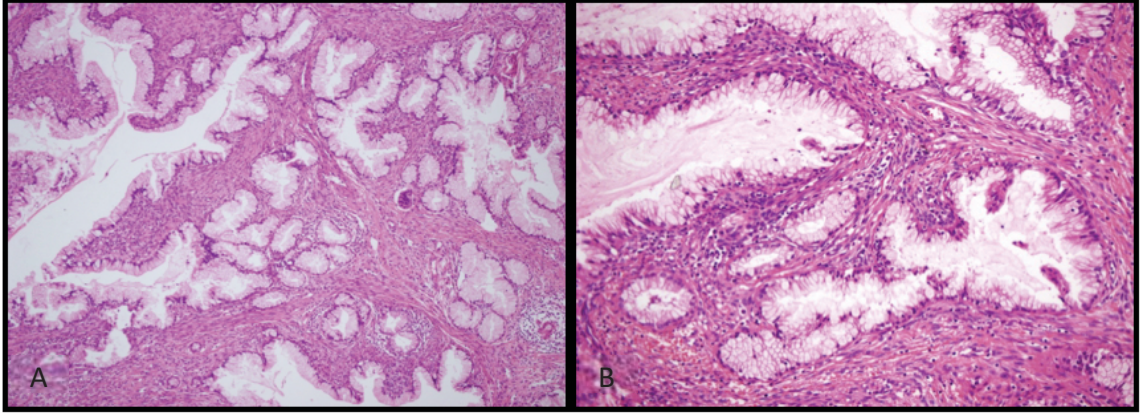


Resim 9. İnvaziv stratifiye müsin üreten tip ESA. A-B) Atipisi belirgin müsinöz epitelyal hücre agregatlarından oluşan nestler (A: H&E 400X, B: H&E 400X)

HPV ilişkisiz ESA'ların 3 alt tipi mevcuttur; gastrik tip, berrak hücreli tip ve mezonefrik tip.

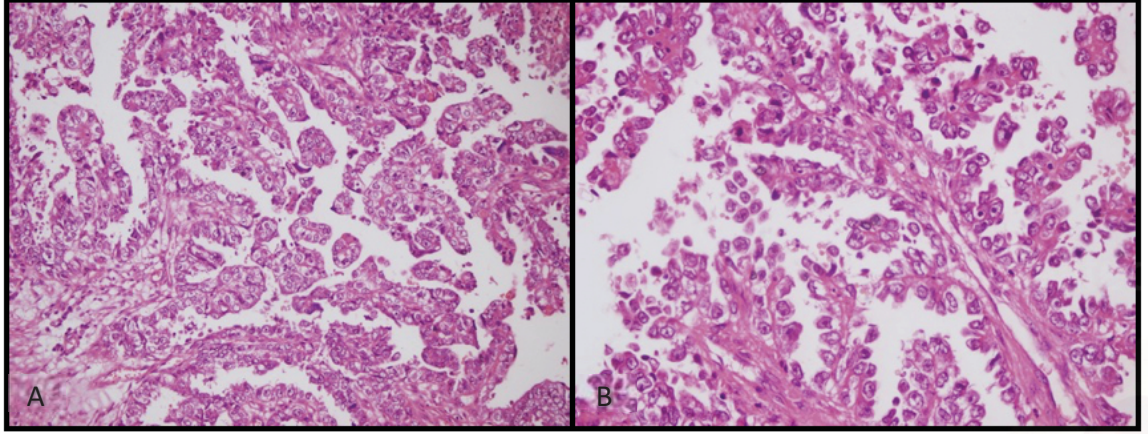
HPV ilişkisiz ESA'ların gastrik tipi tüm servikal adenokarsinomların yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Ayırt edici özellik olarak bol miktarda soluk eozinofilik ya da berrak sitoplazmalı, keskin sitoplazmik sınırlı hücrelerden oluşur, çekirdek yuvarlak şekilli, bazal yerleşimlidir ve sitoplazma nötral müsin içerir (Resim 10) (2,7,25). Atipik mitoz ve apoptoz olabilir ama belirgin değildir (2). Morfoloji derinde ve gelişigüzel dağılmış pençe

şekilli iyi differansiye glandlar ile birlikte sınırlı bir desmoplaziden az differansiye glandlar, kümeler ve tek hücreler şeklinde bir spektrumdur (32). Lenfovasküler invazyon siktir (33). İmmünohistokimyasal olarak sıklıkla MUC6 ve HIK1083 pozitifdir (2). Ayrıca PAX8, CAIX, CEA ve CK7 ile de genellikle pozitifler ve tipik olarak PAX2 ekspresyon kaybı saptanır (34). ER ve PR sıklıkla negatif, p16 çoğu vakada negatif ya da yamalı boyanmakla birlikte overekspresyonu da görülebilir (34). Gastrik tip ESA'larda görülebilen moleküler değişikliklerden bazıları STK11 germline veya somatik mutasyonu, TP53, CDKN2A, ERBB2/ERBB3 somatik mutasyonları, daha az sıklıkla GNAS, SMAD4 ve PIK3CA mutasyonlarıdır (25).



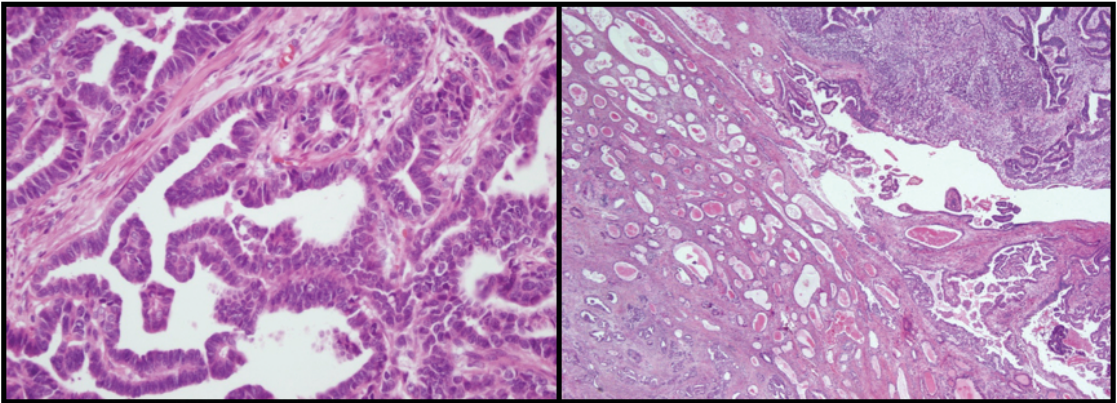
Resim 10. Gastrik tip ESA. A-B) Gelişigüzel dağılmış derinde yerleşimli pençe şekilli iyi differansiye glandlar (A: H&E 200X, B: H&E 400X)

Berrak hücreli tip tüm servikal adenokarsinomların yaklaşık %3-4'ünü oluşturur. Tümör hücreler morfolojik olarak berrak, eozinofilik veya granüler sitoplazmalı bazen kabara çivisi şeklinde, minimal stratifiye hücrelerle döşeli tubülokistik, papiller ve/veya solid yapıda izlenir. Sitoplazma sınırları belirgindir. Nukleuslarda hiperkromazi, iri nükleoller ve psödonükleer inklüzyonlar görülebilir. Mitoz sayısı genellikle düşüktür ve stromal hyalinizasyon yaygındır (Resim 11) (2). Yüksek riskli HPV enfeksiyonuna bağlı olmamasına rağmen İHK'sal olarak yaygın p16 ekspresyonu gösterebilirler (35). HNF1 β ve Napsin A pozitifliği sensitiftir ama spesifik değildir ve tümör sıklıkla ER, PR ve GATA3 negatifdir (36).



Resim 11. Berrak hücreli tip ESA. Papiller yapılar oluşturan geniş berrak ve yer yer eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleollü düzensiz iri nukleuslu hücreler (A: H&E 200X, B: H&E 400X)

Mezonefrik tip tüm servikal adenokarsinomların %1'den azını oluşturur. Klasik paterni, yoğun eozinofilik sekresyonla dolu lümenleri olan kuboidal hücrelerle döşeli sırt sırta tubüllerdir (37). Duktal patern kolumnar hücrelerle döşeli angule glandlardan oluşur (Resim 12) (2). Nükleuslar uniformdur, kaba veya veziküler kromatinlidir, nükleoller belirgin değildir (2). İHK'sal olarak PAX8, GATA3 ve CD10 ile pozitif, ER ile negatiftir. Napsin A ve AMACR da genellikle negatiftir (2).



Resim 12. Mezonefrik karsinom A) Kolumnar hücrelerle döşeli angule bezlerden oluşan duktal patern B) Tubuler ve duktal paternin bir arada izlendiği alanlar (A: H&E 400X, B: H&E 40X)

2.2.9 Tedavi

Endoservikal adenokarsinom SCC'ye benzer şekilde tedavi edilir. Kullanılan tedavi modaliteleri tek başına cerrahi, cerrahiye sonrası ya da primer radyoterapi (RT) ve/veya kemoterapi (KT) ve neoadjuvan RT/KT sonrası basit cerrahidir (24).

Evre IA1 ve lenfovasküler invazyonsuz IA2 tümörler ile Patern A tümörler konservatif tedavi edilebilirler ancak yakın takip önerilir (2). Lenfovasküler invazyonlu IA2 tümörler, evre IB veya daha ileri tümörler ve Patern C tümörler en iyi radikal histerektomi + lenfadenektomi ve/veya kemoradyoterapi ile tedavi edilir (2).

Lenfovasküler invazyonlu Evre IA2 ve seçili Evre IB1 tümörler için fertilite koruyucu cerrahi olarak sentinel lenf nodu örneklemesiyle birlikte negatif cerrahi sınırlı konizasyon veya trakelektomi tercih edilebilir (2).

2.2.10 Prognoz ve Prognostik Parametreler

5 yıllık genel sağkalım oranı %77'dir (2). Evre en önemli prognostik parametredir (2). Erken invaziv adenokarsinomlarda (Evre IA) sağkalım %100'e yakındır, evre IA2, III ve IV'te sırasıyla %93, %34 ve %3'tür (38).

HPV durumu ve histolojik alt tipler prognozla ilişkilendirilmiştir; HPV ilişkili adenokarsinomlar HPV ilişkisizlere göre daha iyi prognoz göstermektedir (5). Ekzofitik villoglandüler alt tipin prognozu çok iyidir (39). İnvaziv stratifiye müsin üreten karsinom da dahil olmak üzere müsinöz tipler, HPV ilişkili klasik tip ESA'ya göre daha kötü prognozludur (5,25). Ayrıca mikropapiller büyüme gösterenlerde lenf nodu metastaz riski daha yüksektir (40).

Diğer prognostik değişkenler; hastanın yaşı, tümörün invazyon paterni, invazyon derinliği, boyutu, derecesi ve lenfovasküler invazyondur (6,41).

2.3 Endoservikal Adenokarsinomlarda Derecelendirme

Uluslararası Jinekolojik Patologlar Derneği (ISGyP) klasik tip ESA'ların uterusun endometrioid tip karsinomları için kullanılabilecek bir şekilde yapısal ve nükleer

özelliklerine göre derecelendirilmesini önermektedir (6). İyi differansiye tümörler (derece 1) tümörün %5'inden azının solid hücre tabakalarından oluştuğu, geri kalanının glandüler yapılardan oluştuğu, hafif-orta düzeyde atipiye sahip tümörler olarak tanımlanır. Orta derecede differansiye tümörlerde (derece 2) tümörün %6-50'si solid hücre tabakalarından oluşur. Az differansiye tümörlerde (derece 3) tümörün %50'sinden fazlası solid yapıdadır ve belirgin atipi izlenir. Ayrıca tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında belirgin atipi varsa bir derece yükseltilir. Skuamöz hücreli karsinomdan farklı olarak, adenokarsinomun histolojik derecesinin hastaların prognozu ile korele olduğu gösterilmiştir (24,42).

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) derecelendirmesi, yanıltıcı derecede iyi histolojik görünümü olan vakalarda bile agresif gidişleri nedeniyle, özellikle de gastrik tip adenokarsinomlar başta olmak üzere HPV-i adenokarsinomlarda önerilmemektedir (6).

2.4 Endoservikal Adenokarsinomlarda Evreleme

Serviks, 1958'de FIGO tarafından kanser için klinik olarak evrelenen ilk organdır (22). 2018'de FIGO jinekolojik onkoloji komitesi evreyi belirlemek için klinik, radyolojik veya patolojik bulgularla birlikte olacak şekilde evrelemeyi revize etti (22,43). FIGO 2018 servikal kanser evrelemesi Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Serviks uteri karsinomlarında FIGO evrelemesi (2018) (43)

Evre	Tanım
I	Karsinom servikste sınırlı (korpusa uzanım göz ardı edilmeli)
IA	İnvaziv karsinom yalnızca mikroskopik olarak tespit edilebilir ve maksimum invazyon derinliği ≤ 5 mm
IA1	Stromal invazyon derinliği ≤ 3 mm
IA2	Stromal invazyon derinliği > 3 mm ve ≤ 5 mm
IB	İnvaziv karsinomun en büyük ölçüsü servikste sınırlı ve invazyon derinliği > 5 mm
IB1	İnvaziv karsinomun invazyon derinliği > 5 mm ve en büyük ölçüsü ≤ 2 cm
IB2	İnvaziv karsinomun en büyük ölçüsü > 2 cm ve ≤ 4 cm
IB3	İnvaziv karsinomun en büyük ölçüsü > 4 cm
II	Karsinom uterusu infiltrate ancak vajen alt 1/3'üne ya da pelvik duvara yayılmamış
IIA	Vajinal yayılım var üst 2/3'te sınırlı, parametriumlar korunmuş
IIA1	İnvaziv karsinomun en büyük ölçüsü ≤ 4 cm
IIA2	İnvaziv karsinomun en büyük ölçüsü > 4 cm
IIB	Parametriumlara yayılmış ama pelvik duvar korunmuş
III	Karsinom vajen alt 1/3'ünü infiltrate etmiş ve/veya pelvik duvara yayılmış ve/veya pelvik-paraaortik lenf nodlarına metastaz saptanmış ve/veya karsinoma bağlı hidronefroz-böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmış
IIIA	Karsinom vajen alt 1/3'ünü infiltrate etmiş, pelvik duvara yayılmamış
IIIB	Karsinom pelvik duvara yayılmış ve/veya karsinoma bağlı hidronefroz-böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmış
IIIC	Tümör boyutuna ve yayılımına bakılmaksızın pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarına metastaz (mikrometastazlar dahil)
IIIC1	Yalnızca pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı
IV	Karsinom gerçek pelvisin dışına yayılmış veya mesane/rektum mukozasına infiltrate olmuş (biyopsiyle kanıtlanmış)
IVA	Karsinom komşu organlara yayılmış
IVB	Uzak metastaz

2.5 Endoservikal Adenokarsinomlarda Silva Patern Değerlendirilmesi

İnvazyon parternine dayalı Silva sistemi ESA'lar için risk sınıflama sistemidir. 3 patern belirlenmiştir; A, B ve C (11). Bu sistem değerlendirilirken tümörün derinliği ya da serviks duvarındaki büyük damarlarla olan ilişkileri dikkate alınmamaktadır (14).

Patern A: genellikle gruplar oluşturan yuvarlak konturlu iyi sınırlı glandlar izlenir, lobüler yapı görülebilir. Destraktif stromal invazyon, tek hücre invazyonu ve lenfovasküler invazyon yoktur. Kompleks glandüler patern görülebilir (kribriform, papilla) ancak solid büyüme paterni görülmez (10–13).

Patern B: A paterni özelliğindeki glandlara eşlik eden lokalize (sınırlı-erken) destraktif stromal invazyon ile karakterizedir. Sıklıkla iltihabi hücreler içeren desmoplastik stromada A-tipi glandlardan ayrılmış tek tek veya küçük gruplar halinde invaze olan tümör hücreleri görülür. Bu odaklar tümör tabanında soliter, multipl veya lineer odaklar halinde izlenir. Lenfovasküler invazyon olabilir ya da olmayabilir. Solid büyüme paterni görülmez (10–13,44).

Patern C: Desmoplastik zeminde diffüz destraktif invazyon gösteren glandlar ile karakterizedir. Glandlar genellikle angule şekilli veya dağınık şekilde kanaliküler patern oluşturmaktadır. Patern C tanısı için gland ve papiller yapılardan oluşan konfluent büyüme paterninin ve müsin göllerinin en az 4 büyük büyütme alanını (BBA) (5 mm) doldurması gereklidir. Lenfovasküler invazyon olabilir ya da olmayabilir. Solid büyüme paterni ve az differansiye komponent izlenebilir (4,10–13,44). Silva patern sınıflaması Tablo 4’te özetlenmiştir.

Tablo 4. Silva patern sınıflaması (11,15,45,46)

Patern Sınıfı	Kriterleri
Patern A	• Yuvarlak kontürlü iyi sınırlı sıklıkla iyi forme glandlar • Destruktif stromal invazyon yok • Tek hücre invazyonu yok • Kompleks intraglandüler büyüme paternleri görülebilir (kribriform, papilla) • Solid büyüme paterni görülmez • İyi diferansiye • Lenfovasküler invazyon yok
Patern B	• Patern A görünümünde glandlar çevresinde lokalize (sınırlı/erken) destrüktif stromal invazyon • İyi sınırlı bezlerden ayrılmış fokal desmoplastik ve inflame stromada tek hücre ya da küçük tümör hücre grupları • Odaklar tümörün tabanında soliter, multiple ya da lineer olabilir • Solid büyüme paterni görülmez • İyi-orta derecede diferansiye • Lenfovasküler invazyon +/-
Patern C	• Diffüz infiltratif glandlarla karakterize, geniş desmoplastik yanıt ile diffüz destrüktif stromal invazyon • x4 BBAyı (5mm) dolduran glandlar, papilla veya müsin gölleri • Glandlar sıklıkla angüledir ya da kanaliküler patern gösterir • Solid büyüme paterni ve az diferansiye alanlar mevcuttur. • Lenfovasküler invazyon +/-

2.6 Endoservikal Adenokarsinomlarda Tümör Tomurcuklanması Değerlendirilmesi

Tümör tomurcuklanması peritümöral stromaya tomurcuk yapan 5'ten az sayıda hücreden oluşan neoplastik izole hücreler veya küçük tümör hücre kümeleri olarak tanımlanır ve aslında destrüktif invazyonun bir biçimini ifade eder (6). Artan yapılan çalışmalarda birçok organ tümöründe tomurcuklanmanın güçlü bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (6,16).

Tümör tomurcuklanma skoru belirlenirken tümör tomurcuklanması varlığı ve sayısı, tümör hücre kümelerinin boyutları değerlendirilir ve puanlanır. Tüm tümör alanı incelendikten sonra en yüksek tomurcuklanma aktivitesine sahip tümör bölgesi incelenerek bu puanlama yapılır (6).

Tümör tomurcuklanması görülmemesi puan 1, 10 BBA'da 15'ten az sayıda odak görülmesi (düşük tümör tomurcuklanma aktivitesi) puan 2, 15 ve daha fazla sayıda odak görülmesi (yüksek tümör tomurcuklanma aktivitesi) puan 3 olarak kabul edilir. Tümör hücre kümelerinin boyutları değerlendirilirken 15'ten fazla hücreden oluşan küme (büyük) varsa puan 1, 5-15 hücreden oluşan küme (orta) varsa puan 2, 2-4 hücreden oluşan küme (küçük) varsa puan 3, stroma içinde tek tek duran hücre varsa puan 4 olarak kabul edilir. Ayrıca sadece gland yapısı oluşturan, tümör hücre kümesi ya da tek hücre invazyonu görülmeyen tümörler de bu puanlamada puan 1 olarak kabul edilir.

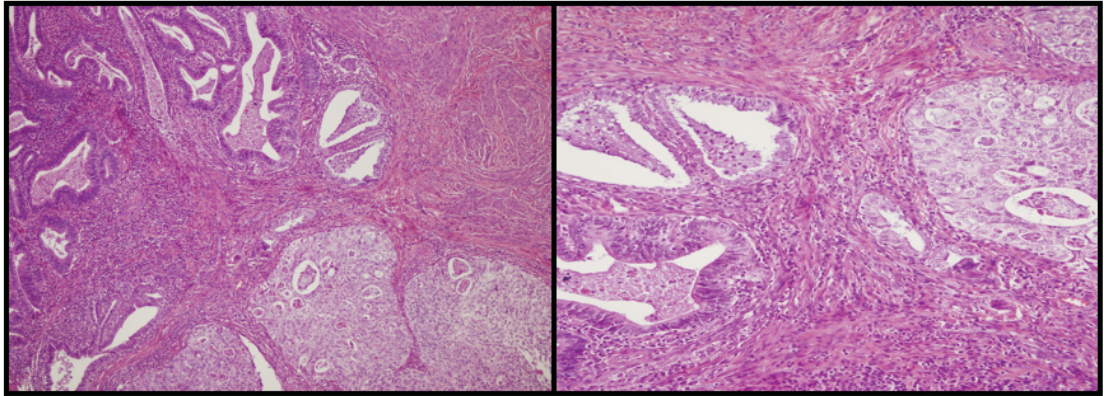
Bu iki durum için verilen puanlar toplanır ve 2-7 aralığında bir toplam puan elde edilir. Toplam puan 2-3 ise tümör tomurcuklanma skoru (TTS) 1 (iyi differansiye), toplam puan 4-5 ise tümör tomurcuklanma skoru 2 (orta derecede differansiye), toplam puan 6-7 ise tümör tomurcuklanma skoru 3 (az differansiye) olarak derecelenir (6). Tümör tomurcuklanma skorlaması Tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 5. Tümör tomurcuklanma skorlaması (6)

	Puan
Tümör tomurcuklanması	
0	1
<15	2
≥15	3
Tümör hücre kümesi boyutu	
>15 hücre veya pür gland	1
5-15 hücre	2
2-4 hücre	3
Tek hücre	4
Skorlama	Toplam puan
TTS-1	2-3
TTS-2	4-5
TTS-3	6-7

2.7 Servikal Adenoskuamöz Karsinom

Adenoskuamöz karsinomlar skuamöz ve glandüler komponenti bulunan malign epitelyal tümörlerdir. En sık skuamokolumnar bileşkede lokalizedir. Tanı anındaki ortalama yaş 46'dır. Hastaların çoğu anormal vajinal kanama ile prezente olur. Tüm servikal kanserlerin %5-6'sını oluşturur. Bu karsinomlar en sık HPV 16 ve 18 tipi olmak üzere yüksek riskli HPV ile ilişkilidirler. Makroskopik olarak ülsere, nodüler ya da polipoid kitle olarak görünürler. Histolojik olarak glandüler ve skuamöz diferansiyasyon alanları içerirler. Glandüler komponent tipik olarak HPV-a klasik tip morfolojisindedir. Adenoskuamöz karsinom tanısı için iki tümör komponenti de morfoloji ile kolaylıkla tanınabilir olmalıdır. Nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve lenfovasküler invazyon sıklıkla mevcuttur. İHK'sal her iki tümör komponenti de p16 ile yaygın pozitifdir. Glandüler komponent tipik olarak CK7, CEA ve PAX8; skuamöz komponent ise genellikle p63 ve p40 ile pozitifdir. Eski literatür bilgileri aynı evrede adenoskuamöz karsinomun skuamöz karsinom ve adenokarsinomdan daha kötü prognoza sahip olduğunu söylese de son yapılan çalışmalar servikal adenokarsinomlarla benzer bir klinik gidişatının olduğunu göstermiştir (2).



Resim 13. Adenoskuamöz karsinom A-B) Klasik tip ESA morfolojisinde glandüler komponent ve skuamöz karsinom komponenti (A: H&E 100X, B: H&E 200X)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Vakaların Seçimi

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı kayıtları 2000-2023 yılları arasında LEEP, konizasyon, trakelektomi, histerektomi, radikal histerektomi ve/veya lenfadenektomi yapılan adenokarsinom ve adenoskuamöz karsinom tanısı alan vakalar için tarandı. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda cerrahi ve adjuvan tedavileri ile takipleri yapılan 80 hasta içerisinde histopatolojik olarak serviks yerleşimli herhangi bir tip adenokarsinom ve adenoskuamöz karsinom tanısı almış 50 vaka çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; cerrahisi, tedavisi ve takipleri İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılan, histolojik olarak herhangi bir tipte ESA ve adenoskuamöz karsinom tanısı almış, herhangi bir FIGO evreye sahip hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalar, in situ adenokarsinom tanısı alan hastalar, incelenecek yeterli histolojik materyaline ve/veya klinik bilgisine ulaşamayan hastalar ve üst genital sistemde eş zamanlı karsinomları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2 Etik Kurul

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.3 Değerlendirilecek Demografik ve Klinik Parametreler

Yaş, tanı anındaki evre (FIGO 2018), hastalara uygulanan cerrahi tipi, adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi, nüks varlığı/yokluğu ve tanıdan itibaren geçen süre,

hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri ile hastalığa bağlı ölüm gibi klinik bilgilere İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşı, Cerrahpaşı Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı arşivinden, hastanemiz otomasyon sistemi (İSHOP) üzerinden ve hastaların e-Nabız kayıtlarından ulaşılmıştır.

3.4 Değerlendirilecek Histopatolojik Parametreler

Çalışmamıza dahil edilen her vakada tümörün histolojik tipi, HPV durumu (İHK'sal ve morfolojik olarak), histolojik derecesi, en büyük boyutu, servikal stromal invazyon paterni (Silva patern sınıflaması kriterlerine göre), stromal invazyon derinliği (<%50 ve ≥%50 şeklinde 2 grup olarak), lenfatik invazyon (Li), vasküler invazyon (Vi) ve perinöral invazyon (PNI), uterus korpus, vajinal ve parametrijal yayılım durumları ve cerrahi sınır durumu (uygun cerrahi spesmeninde), lenf nodu metastazı (uygun cerrahi spesmeninde) ve tümör tomurcuklanması durumu histopatolojik olarak değerlendirildi. Hastalara ait nüks, hastaliksız sağkalım, genel sağkalım ve hastalığa bağlı ölüm bilgilerine ulaşılarak bu bilgilerin patolojik verilerle ilişkileri araştırıldı.

3.5 Değerlendirme

Tüm vakalara ait patoloji raporları, tüm lam ve bloklar Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden çıkarıldı. Tümörün histolojik tipi, histolojik derecesi, en büyük boyutu, servikal stromal invazyon derinliği, vajinal, uterin korpus ve parametrijal yayılımı, lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon varlığı, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı bilgileri patoloji raporlarından sağlandı.

Tüm vakalara ait Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyalı lamlar tekrar gözden geçirildi. Değerlendirme ışık mikroskop ile (Nikon eclipse 80i) yapıldı. Hastaların tümör evreleri FIGO 2018 evrelemesine göre yeniden değerlendirildi ve tüm vakalar WHO 2020 Kadın Genital Sistem Tümörleri sınıflamasına göre yeniden sınıflandırıldı. HPV durumu tespit edilmemiş vakalarda İHK'sal P16 çalışması için tümörlü blok seçildi. Her vakada HPV durumu, servikal stromal invazyon paterni (Silva patern sınıflaması kriterlerine göre) ve

tümör tomurcuklanması durumu histopatolojik olarak değerlendirildi. Her vaka için belirtilen kriterler bir deneyimsiz patolog (A.N.) ve bir deneyimli jinekopatolog (Ş.İ.) tarafından fikir birliğine varılarak değerlendirilmiştir. Vakalarımızın HPV durumlarını İHK'sal olarak P16 antikor (Ventana) kullanarak ve WHO Kadın Genital Tümörleri 2020 baskısında belirtilen histolojik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi ile belirlendi. Tümör boyutu klinik, radyolojik, makroskopik ve mikroskopik bulguların bir arada değerlendirilmesi ile belirlenen en büyük tümör boyutu olarak kabul edildi. Aynı hastaya ait hem LEEP/konizasyon hem de radikal histerektomi materyali var ise büyük olan veya operasyon öncesi radyolojik saptanan tümör boyutu dikkate alındı. Histolojik derece belirlenirken FIGO 3'lü dereceleme sistemi kullanıldı. Stromal invazyon kalınlığı mikroskopik ölçüm ile belirlendi ve duvarın invazyon derinliği her vaka için $<50\%$ ve $\geq 50\%$ şeklinde belirtildi. Rezeksiyon materyallerinde >1 adet lenf nodu bulunan hastalar lenfadenektomili kabul edildi ve herhangi bir seviye lenf düğümlerinde izlenen herhangi bir boyuttaki tümör varlığı lenf nodu metastazı olarak kaydedildi. Lenfatik ve vasküler invazyonun varlığı değerlendirildi. Parametrial yayılım parametriumların direkt tümör ile invazyonu şeklinde değerlendirildi. Ayrıca hastaya ait klinik verilerden tanı anındaki FIGO evresi, takip süreleri, nüks, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve hastalık sebebiyle ölüm bilgileri elde edildi.

Silva patern analizi ve tümör tomurcuklanması skoru aşağıda belirtilen kriterler doğrultusunda değerlendirildi:

Silva invazyon paterni A, sıklıkla kümeler veya gruplar oluşturan bazen lobüler yapı gösteren yuvarlak konturlu iyi sınırlı glandlarla karakterizedir. Tümör hücreleri iter tarzda ekspansil invazyon paterni gösterir. Solid büyüme paterni görülmez fakat kompleks glandüler patern (kribriform ve papiller) görülebilir. Tek tek hücre ya da destrüktif invazyon ve lenfovasküler invazyon bulunmaz (46). İnvazyon paterni B, intakt bir glanda bitişik desmoplastik, ödemli veya inflame bir stromada yerleşmiş tek tek ya da küçük tümör hücre kümeleri veya gland grupları şeklinde tanımlanır. Erken veya sınırlı, lokalize destrüktif invazyon bulunur. Tipik görünüm, A paternindeki glandlardan kaynaklanan lokalize destrüktif invazyondur. Lenfovasküler invazyon olabilir ya da olmayabilir (46).

İnvazyon paterni C, desmoplastik zeminde diffüz destrüktif invazyon gösteren glandlar ile karakterizedir. Glandlar genellikle angule şekilli veya dağınık şekilde kanaliküler patern oluşturan glandlardır. Patern C tanısı için gland ve papiller yapılardan oluşan konfluent büyüme paterninin ve müsin göllerinin en az 4 büyük büyütme alanını (BBA) (5 mm) doldurması gereklidir. Lenfovasküler invazyon olabilir ya da olmayabilir. Solid büyüme paterni ve az differansiye komponent izlenir (46).

Tüm tümörlerin tümör tomurcuklanması ve hücre kümesi boyutunun puanları toplanarak skorlandırıldı. Tümör tomurcuklanması görülmemesi puan 1, 10 BBA'da (Nikon eclipse 80i 10x objektifin alan çapı 20 mm) 15'ten az sayıda odak görülmesi (düşük tümör tomurcuklanma aktivitesi) puan 2, 15 ve daha fazla sayıda odak görülmesi (yüksek tümör tomurcuklanma aktivitesi) puan 3 olarak kabul edildi. Tümör hücre kümelerinin boyutları değerlendirilirken 15'ten fazla hücreden oluşan küme (büyük) ya da sadece glandlar varsa tümör hücre kümesi yoksa puan 1, 5-15 hücreden oluşan küme (orta) varsa puan 2, 2-4 hücreden oluşan küme (küçük) varsa puan 3, stroma içinde tek tek duran hücre varsa puan 4 olarak kabul edildi. Bu 2 durum için verilen puanlar toplandı ve toplam puan 2-3 ise tümör tomurcuk skoru (TTS) 1 (iyi differansiye), toplam puan 4-5 ise TTS-2 (orta derecede differansiye), toplam puan 6-7 ise TTS-3 (az differansiye) olarak değerlendirildi.

Adenoskuamöz tanıli hastalarda Silva patern analizi ve tümör tomurcuklanması adenokarsinom komponenti alanlarında değerlendirilmiştir. Skuamöz hücreli karsinom komponentindeki tümör tomurcuklanması dikkate alınmamıştır.

İHK'sal p16 çalışmasında her vaka için uygun pozitif kontrol (over yüksek gradeli seröz karsinomu) kullanılmıştır ve değerlendirilmesinde diffüz, kuvvetli, sitoplazmik ve nükleer (blok tarzda) boyanma pozitif kabul edilmiştir. Yamasal tarzda boyanma, zayıf boyanma ve boyanmama negatif olarak değerlendirildi.

3.6 Biyoistatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Test ile koşul sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sağkalım oranları Kaplan Meier Analizi ile Risk faktörleri Cox Regresyon Analizi ile incelendi. Alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1 Çalışma Vakalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınan 50 hastanın tanı anındaki yaş, tanı anındaki FIGO evreleri, cerrahi tipi, postoperatif tedavi bilgileri, takip süreleri ve nüks durumları Tablo 6’da belirtilmiştir.

Tablo 6. Vakaların demografik ve klinik özellikleri

	n	(%)
Cerrahi Tipi		
Konizasyon	1	2
LEEP	2	4
TAH	4	8
Tip II histerektomi	3	6
Tip III histerektomi	35	70
TLH	2	4
Trakelektomi	2	4
VTH	1	2
Yaş		
<45	14	28
≥45	36	72
Lenfadenektomi		
Var	45	90
Yok	5	10
Postop Radyoterapi		
Var	22	44
Yok	28	56
Postop Kemoterapi		
Var	28	56
Yok	22	44
Nüks		
Var	40	80
Yok	10	20
Takip Süresi (Ay)		
<36	14	28
>36	36	72

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki yaşları 30-73 arasında değişmekteydi (medyan yaş 50, ortalama $51,7 \pm 10,6$). Klinik takip süreleri 1-156 ay aralığındaydı (medyan ay 54, ortalama $55,2 \pm 32,5$). 50 hastanın 2'si LEEP (%4), 1'i konizasyon (%2), 2'si trakelektomi (%4), 4'ü total abdominal histerektomi (TAH) (%8), 2'si total laparoskopik histerektomi (TLH) (%4), 1'i vajinal total histerektomi (VTH) (%2), 3'ü Tip 2 histerektomi (%6) (bu hastalardan birine öncesinde LEEP uygulanmıştı.) ve 35'i Tip 3 histerektomi (%70) ile cerrahi olarak tedavi edilmiş ve 45 hastada pelvik lenfadenektomi de yapılmıştı (4-60 aralığında lenf nodu eksize edilmişti. Medyan 17, ortalama $19,9 \pm 12,9$). Ayrıca Tip III histerektomili bir vakada nüks sonrası pelvik ekzenterasyon da yapılmıştı. FIGO 2018 evreleme sistemine göre tanı anında hastaların 2'si (%4) evre IA1, 5'i (%10) evre IA2, 11'i (%22) evre IB1, 11'i (%22) evre IB2, 4'ü (%8) evre IB3, 1'i (%2) evre IIA1, 2'si (%4) evre IIA2, 3'ü (%6) evre IIB, 10'u (%20) evre IIC1, 1'i (%2) evre IVB idi. Hastaların 20'si (%40) postoperatif kemoradyoterapi, 8'i (%16) sadece radyoterapi ve 2'si (%4) sadece kemoterapi almıştı. 20 (%40) vaka ise sadece cerrahi ile tedavi edilmişti. Hastaların hepsinin klinik takipleri mevcuttu ve takip süreleri 1-156 ay aralığında değişmekteydi (medyan ay 54, ortalama $55,2 \pm 32,5$). Hastalardan 10'u (%20) takipleri sırasında nüks etti (10-58. ay aralığında) ve 7'sinde (%14) hastalık sebebiyle kaybedilmiştir.

4.2 Çalışma Vakalarının Histopatolojik Özellikleri

Çalışmaya alınan hastalarda tümörün histolojik tipi, histolojik derecesi, en büyük boyutu, servikal stromal invazyon derinliği, uterin korpus, vajinal ve parametrial tutulum durumları, lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı durumları tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Vakaların klinikopatolojik özellikleri

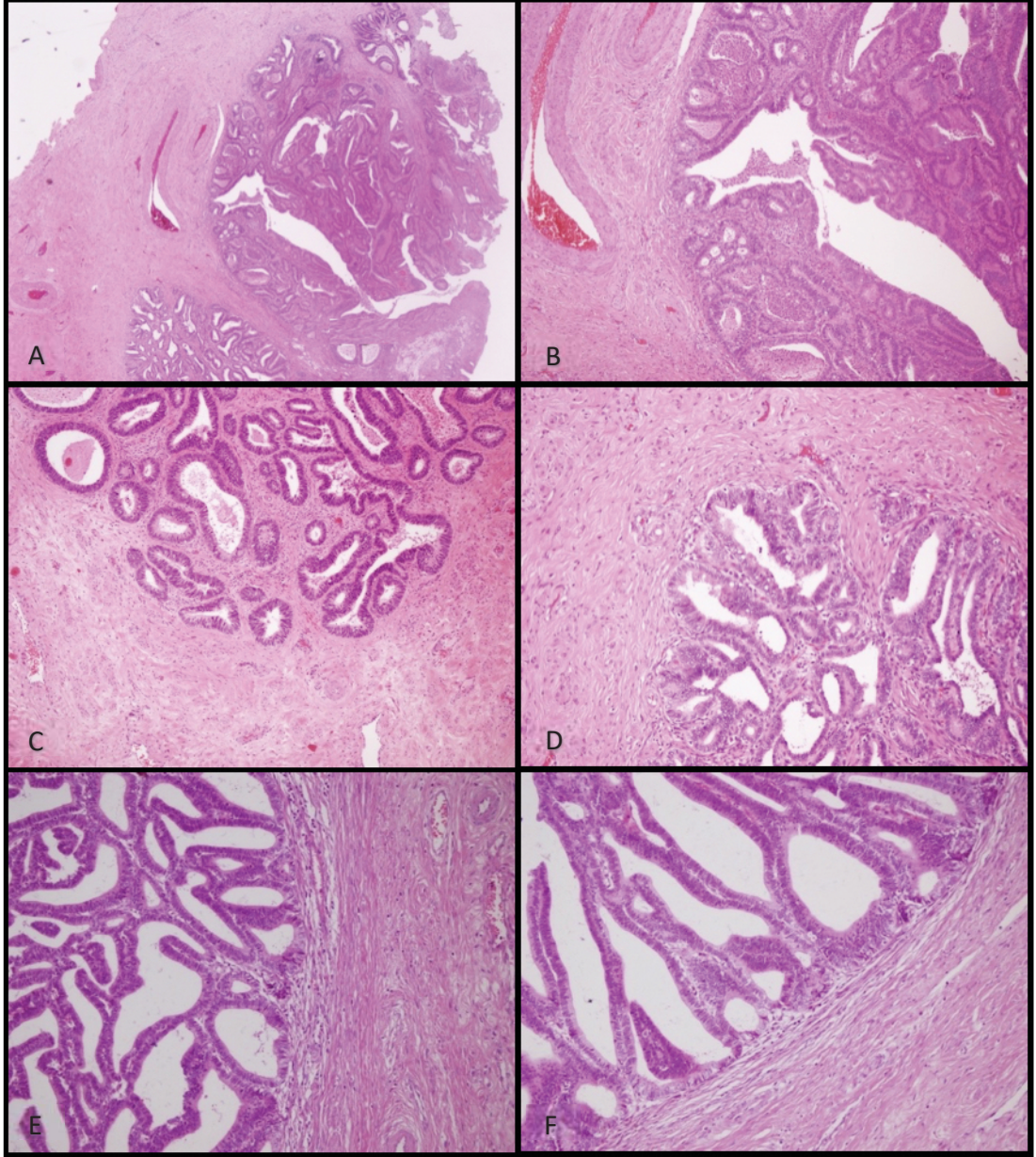
	n	%
Tümörün Histolojik Tipi		
Klasik tip ESA	25	50
Müsinöz NOS tip ESA	7	14
Müsinöz intestinal tip ESA	1	2
İnvaziv stratifiye müsin üreten karsinom	1	2
Taşlı yüzük hücreli tip ESA	1	2
Berrak hücreli karsinom	2	4
Gastrik tip ESA	1	2
Mezonefrik karsinom	1	2
Adenoskuamöz karsinom	11	22
Tümör Boyutu		
<2 cm	17	34
≥2 cm	33	66
HPV Durumu		
İlişkili	46	92
İlişkisiz	4	8
FIGO Derece		
I	14	28
II	31	62
III	5	10
İnvazyon Derinliği		
≥ %50	32	64
< %50	18	36
Silva Patern		
A	6	12
B	11	22
C	33	66
Tümör Tomurcuklanması		
TTS- 1	11	22
TTS- 2	19	38
TTS- 3	20	40
Lenfatik İnvazyon		
Var	30	60
Yok	20	40
Vasküler İnvazyon		
Var	2	4
Yok	48	96
Perinöral İnvazyon		
Var	12	24
Yok	38	76
LN Metastazı		
Var	10	22,2
Yok	35	77,8
Uzak Metastaz		
Var	2	4
Yok	48	96

Hastaların 35'i HPV-a adenokarsinom (%70), 4'ü HPV-i adenokarsinom (%8) ve 11'i adenoskuamöz karsinom (%22) tanılıydı ve ayrıca tüm adenoskuamöz karsinomlar HPV ilişkiliydi. ESA tanılı vakaların 25'i klasik tip ESA, 7'si müsinöz, NOS, 1'i müsinöz İntestinal, 1'i müsinöz taşlı yüzük hücreli karsinom, 1'i invaziv stratifiye müsin üreten karsinom, 1'i gastrik tip ESA, 2'si berrak hücreli karsinom ve 1'i mezonefrik karsinom tanılı idi. FIGO histolojik derecelemesine göre 14 vaka derece 1, 31 vaka derece 2, 5 vaka derece 3 olarak değerlendirildi. Vakaların en büyük tümör boyutu 0,25 cm-7 cm aralığında değişmekteydi (medyan 2,5 cm, ortalama $2,7 \pm 1,5$). Vakaların servikal stromal invazyon derinlikleri 18 vakada $<50\%$, 32 vakada $\geq 50\%$ idi. Hastaların %24'ünde perinöral invazyon, %4'ünde vasküler invazyon, %60'ında lenfatik invazyon saptanmıştır ve lenfadenektomi yapılan 45 hastanın 10'unda (%22,2) lenf nodu metastazı görülmüştür. Lenf nodu metastazı saptanan 10 hastanın 8'inde lenfatik invazyon mevcutken 2'sinde görülemedi. Hastalarımızın 2 'sinde biri akciğer, diğeri over olmak üzere uzak metastaz saptanmamıştır.

HPV-a adenokarsinom vakalarının 6'sı (%12) Silva patern A, 7'si patern B, 22'si patern C idi. HPV-i adenokarsinom vakalarının tümü (n=4) Patern C olarak sınıflandı. Adenoskuamöz karsinom vakalarının ise 3'ü patern B, 8'i patern C idi.

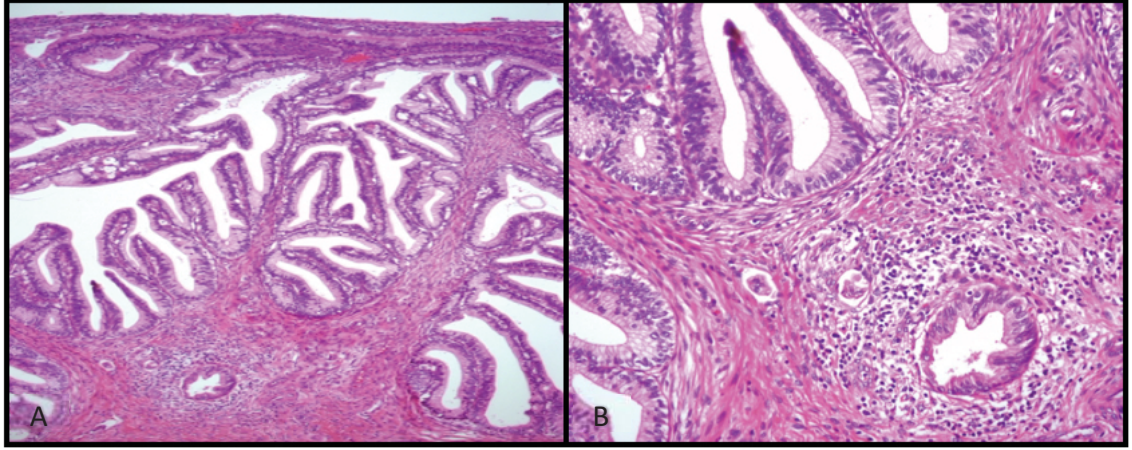
Silva invazyon paterni A olan 6 vakanın 5'i FIGO derece 1, 1'i FIGO derece 2 idi ve hastaların FIGO evreleri IA1 (n=2), IA2 (n=3) ve IB1 (n=1) idi. Hastaların 1'i LEEP, 1'i konizasyon, 2'si TAH, 1'i Tip II histerektomi (öncesinde LEEP yapılmıştı) ve 1'i tip III histerektomi ile tedavi edilmişti ve 5 vakada lenfadenektomi cerrahiye eklenmişti (4-10 aralığında lenf nodu eksize edildi). Hastalarımızdan 1'i postoperatif kemoradyoterapi almıştı. Patern A vakaların tümü klasik tip ESA histolojik tipinde idi. Bu hastaların tümünde tümör boyutu 2 cm'den küçüktü (0,25 cm-1,8 cm aralığında) ve duvardaki invazyon derinlikleri $<50\%$ idi. Bu hastaların hiçbirinde lenfatik ve vasküler invazyon saptanmadı. Fakat vakalarımızdan birinde perinöral invazyon mevcuttu. Patern A vakaların hiçbirinde tümör tomurcuklanması, parametrial tutulum, lenf nodu metastazı ve hastalık sebebiyle ölüm saptanmadı. Ancak perinöral invazyonun izlendiği tek patern A vakamızda 58. ayda vajina ön duvarda nüks saptandı ve bu nüks saptadığımız hasta

postoperatif kemoradyoterapi verilen hasta idi. Diğer 5 hasta postoperatif tedavi verilmemiştir. Tüm patern A vakalar halen hastalıksız izlenmektedir. Patern A vakalarımıza ait temsili mikroskopik fotoğraflar Resim 14'te gösterilmiş ve histopatolojik özellikleri Tablo 8'de belirtilmiştir.



Resim 14. Silva patern A. A-F) Ekspansil sınırlı iyi differansiye, iyi forme invaziv glandlar (A: H&E 40X, B: H&E 100X, C: H&E 100X, D: H&E 200X, E: H&E 200X, F: H&E 200X)

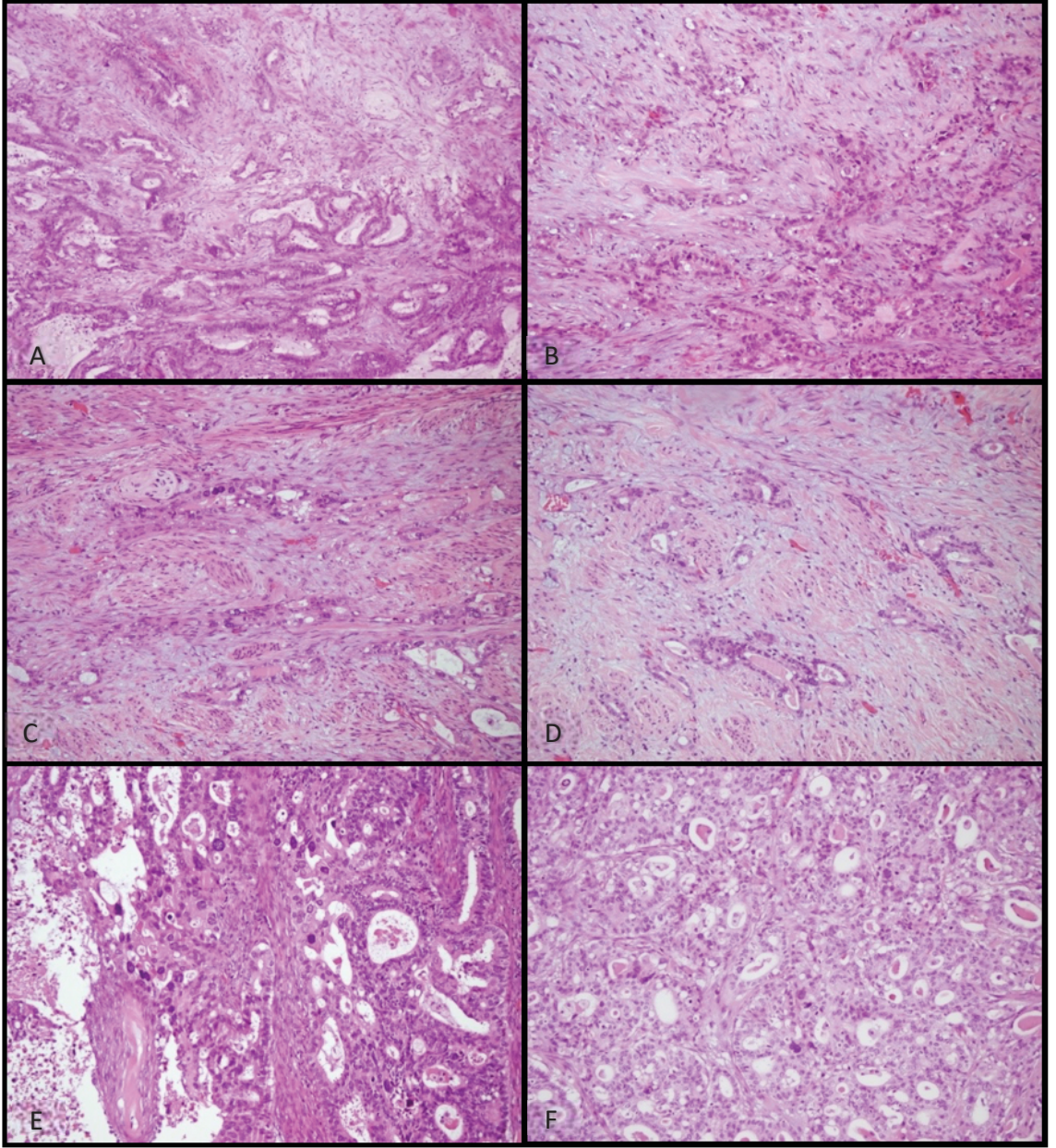
Hastaların 11'i patern B (%22) morfolojik özellikleri göstermekteydi. Bu hastaların 7'si FIGO derece 1, 3'ü FIGO derece 2, 1'i FIGO derece 3 idi ve bu hastaların FIGO evreleri IA2 (n=2), IB1 (n=4), IB2 (n=2), IIA1 (n=1) ve IIIC1 (n=2) idi. Hastaların 1'i trakelektomi, 1'i VTH, 1'i TAH, 1'i Tip II histerektomi ve 7'si tip III histerektomi ile tedavi edilmişti ve 10 vakada lenfadenektomi cerrahiye eklenmişti (8-42 aralığında lenf nodu eksize edilmişti). Hastalarımızdan 3'ü postoperatif kemoradyoterapi, 1'i sadece radyoterapi aldı. Diğer 8 hastaya postoperatif tedavi verilmemiştir. Patern B vakaların 6'sı klasik tip ESA, 1'i müsinöz NOS tip ESA, 1'i berrak hücreli karsinom ve 3'ü adenoskuamöz karsinom tipinde idi. Bu hastaların 6'sında tümör boyutu 2 cm'den küçük, 5'inde 2 cm ve daha büyüktü (0,6 cm-3,5 cm aralığında) ve vakaların 6'sında duvardaki invazyon derinliği <%50, 5'inde ≥%50 idi. Bu hastaların 4'ünde lenfatik invazyon, 2'sinde perinöral invazyon saptandı. Patern B vakalarımızda tümör tomurcuklanması dereceleri; 3 vaka TTS-1, 7 vaka TTS-2 ve 1 vaka TTS-3 olarak değerlendirildi. Patern B vakalarımızdan 3'ünde uterus korpusuna yayılım saptandı, parametrial tutulum ya da vajinal yayılım görülmedi. Lenfadenektomi yapılan 10 hastanın 2'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır (1-3 aralığında metastatik lenf nodu saptandı). LN metastazı saptanan hastaların 1'inde aynı zamanda lenfatik invazyon da saptanmışken diğer hastada lenfatik invazyon görülemedi. Patern B vakalarımızın 3'ünde 10. 18. ve 28. aylarda nüks saptandı. Nüks saptanmış hastaların takiplerinde 2'sinde hastalık sebebiyle ölüm görüldü. Bu nüks ve hastalığa bağlı ölüm görülen 2 hasta postoperatif kemoradyoterapi almış 3 hastadan 2'siydi. Postoperatif tedavi verilmemiş 8 hastanın ise 1'inde 18. ayda nüks saptanmıştır ve bu hasta halen hastalıksız izlenmektedir. Diğer 7 hasta ise halen hastalıksız izlenmektedir. Patern B vakalarımıza ait temsili mikroskopik fotoğraflar Resim 15'te gösterilmiş ve histopatolojik özellikleri Tablo 8'de belirtilmiştir.



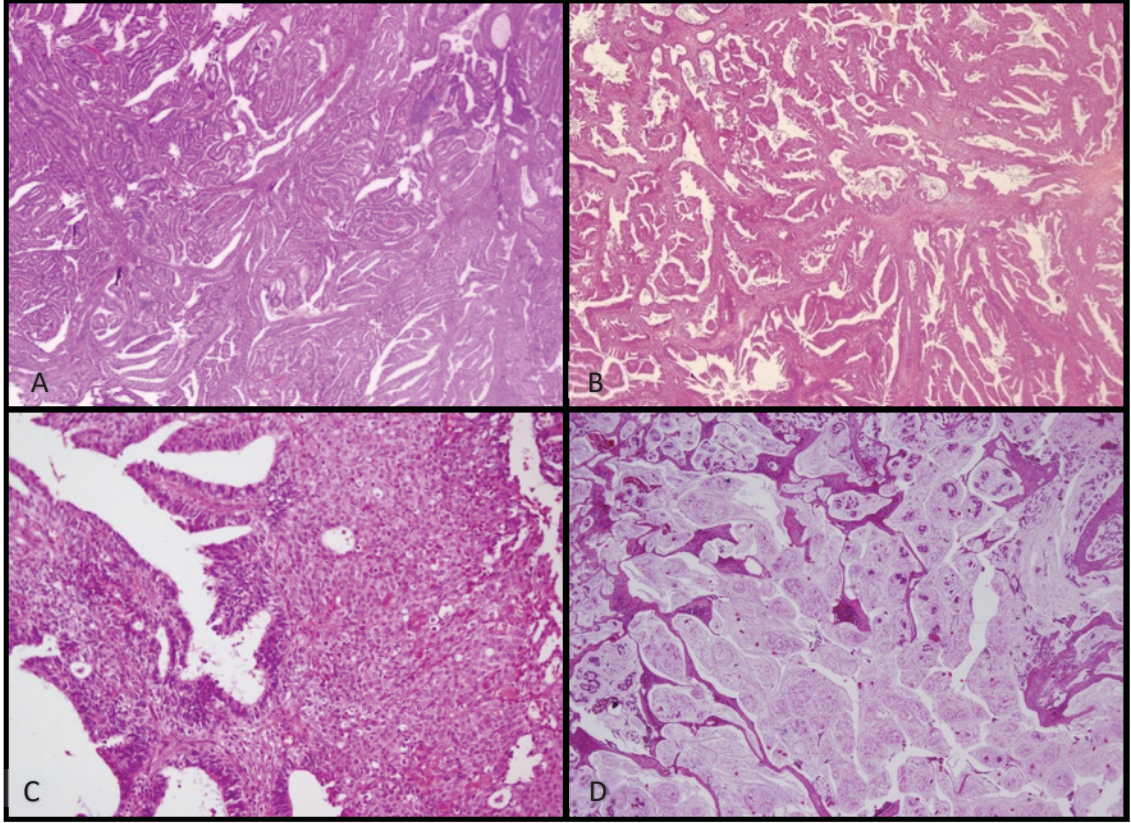
Resim 15. Silva patern B. A) Patern B'nin A gibi alanları (H&E 100X), B) Patern B vakada fokal destrüktif invazyon, hafif desmoplastik stromada inflamatuvar hücre infiltrasyonu (H&E 100X)

Hastaların 33'ü patern C (%66) morfolojik özellikleri göstermekteydi. Bu hastaların 2'si FIGO derece 1, 27'si FIGO derece 2, 4'ü FIGO derece 3 idi ve bu hastaların FIGO evreleri IB1 (n=6), IB2 (n=9), IB3 (n=4), IIA2 (n=2), IIB (n=3), IIIC1 (n=8) ve IVB1 (n=1) idi. Hastaların 1'i LEEP, 1'i trakelektomi, 2'si TLH, 1'i TAH, 1'i Tip II histerektomi ve 27'si tip III histerektomi ile tedavi edilmişti ve 30 vakada lenfadenektomi cerrahiye eklenmişti (4-60 aralığında toplam 647 adet lenf nodu eksize edildi.). Hastalarımızdan 16'sı postoperatif kemoradyoterapi, 2'si sadece kemoterapi, 7'si sadece radyoterapi aldı. Diğer 8 hastaya postoperatif tedavi verilmiştir. Patern C vakaların 13'ü Klasik tip ESA, 6'sı müsinöz, NOS tip ESA, 1'i müsinöz intestinal tip ESA, 1'i İnvaziv stratifiye müsin üreten karsinom, 1'i taşlı yüzük hücreli tip ESA, 1'i berrak hücreli karsinom, 1'i gastrik tip ESA, 1'i mezonefrik karsinom ve 8'i adenoskuamöz karsinom tipinde idi. Bu hastaların 5'inde tümör boyutu 2 cm'den küçük, 28'inde 2cm ve daha büyüktü (0,8cm-7cm aralığında) ve vakaların 6'sında duvardaki invazyon derinlikleri $<50\%$, 27'sinde $\geq 50\%$ idi. Bu hastaların 26'sında lenfatik invazyon, 2'sinde vasküler invazyon ve 9'unda perinöral invazyon saptandı. Vasküler invazyon görülen 2 vakada da lenfatik invazyon saptanmış olup bu vakaların 1'inde perinöral invazyon mevcuttu. Perinöral invazyon görülen hastaların

6'sında lenfatik invazyon da mevcuttu. Patern C vakalarımızda tümör tomurcuklanması dereceleri; 2 vaka TTS-1, 12 vaka TTS-2 ve 19 vaka TTS-3 olarak değerlendirildi. Patern C vakalarımızdan 8'inde uterus korpusuna, vajinaya ve/veya parametriumlara yayılım saptandı. Lenfadenektomi yapılan 30 hastanın 7'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır (1-3 aralığında toplam 11 metastatik lenf nodu saptandı.). LN metastazı saptanan hastaların 6'sında aynı zamanda lenfatik invazyon da saptanmışken diğer hastada lenfatik invazyon görülememiştir. Patern C vakalarımızın 6'sında 10. 12. 17. 20. 24. ve 36. aylarda nüks ve 2'sinde uzak organ metastazı (akciğer, over) saptandı. Hastaların takiplerinde 5'inde hastalık sebebiyle ölüm görülmüş olup bu hastalardan 2'si 12. ve 20. aylarda nüks etmişti. Nüks eden 6 hastanın 5'i postoperatif kemoradyoterapi, 1'i sadece kemoterapi almıştı. Hastalığa bağlı ölüm görülen 5 hastanın 4'ü postoperatif kemoradyoterapi, 1'i sadece radyoterapi almıştı. Postoperatif tedavi verilmemiş 8 hasta ise halen hastalıksız izlenmektedir. Patern C vakalarımıza ait temsili mikroskopik fotoğraflar Resim 16, Resim 17'de gösterilmiş ve histopatolojik özellikleri Tablo 8'de belirtilmiştir.



Resim 16. Silva patern C. A-D) Yaygın destrüktif invazyon, E) Pleomorfizmi belirgin yüksek dereceli alanlar, F) Kribriform alanlar (A: H&E 100X, B: H&E 200X, C: H&E 200X, D: H&E 200X, E: H&E 200X, F: H&E 200X)



Resim 17. Silva patern C. A-B) Konfluent alanlar C) Solid paternde alanlar, D) 4'lük BBA'yı dolduran müsin gölü. (A: H&E 40X, B: H&E 40X, C: H&E 200X, D: H&E 40X)

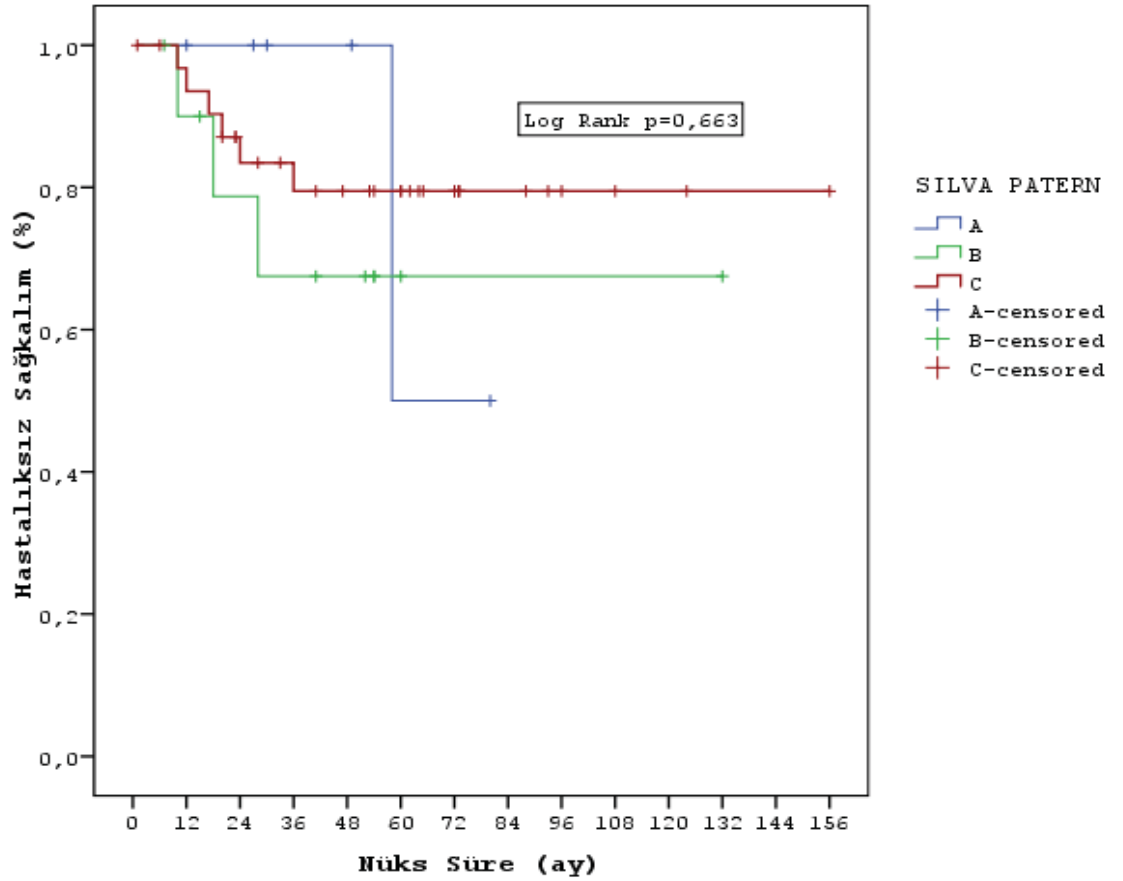
Silva patern A, B ve C vakaların prognostik faktörlerden tümör boyutu, FIGO derecesi, FIGO evre, invazyon derinliği, lenfatik invazyon ile ilişkileri değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırası ile $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,004$ $p=0,003$). Tümör boyutu 2 cm ve üzerindeki vakalarda, FIGO derecesi II-III olanlarda, ileri evre vakalarda, invazyon derinliği ≥ 50 olanlarda ve lenfatik invazyon saptananlarda sıklıkla morfolojik olarak Silva patern C yani yaygın destrüktif invazyon mevcuttu (Tablo 8). Silva patern grupları arasında lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırası ile $p=0,651$, $p=1,000$) (Tablo 8). Buna rağmen hiçbir patern A vakamızda lenf nodu metastazı saptanmadı ve uzak organ metastazı saptanan 2 vakamız da Patern C morfolojisinde idi. Silva patern grupları arasında nüks açısından ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,867$). Literatürden farklı olarak

patern A morfolojisine sahip 1 vakamızda nüks saptandı. Patern B vakalarımızın %27,3'ü ve patern C vakalarımızın %18,2'sinde nüks görüldü. Silva patern grupları arasında hastalısız ve genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı (Şekil 3 ve 4). Patern A, B ve C vakaların 3 yıllık hastalısız sağ kalımları sırası ile %100, %72,7 ve %84,8 idi (Tablo 9). Patern A, B ve C vakaların 5 yıllık genel sağkalımları sırası ile %100, %81,8 ve %84,8'dir (Tablo 10). Patern A vakalarımızdan hiçbirinde hastalığa bağlı ölüm görülmezken patern B vakalarımızdan 2'sinde, patern C vakalarımızdan 5'inde hastalığa bağlı ölüm saptandı. Hastalığa bağlı ölüm saptanan 2 patern B vakadan biri HPV-a müsinöz tip ESA, diğeri adenoskuamöz karsinom tanılıydı. Ayrıca çalışmamızda tümör histolojik tiplerinin de Silva paternler ile ilişkisi incelendi ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,826$). Ancak patern A vakaların tümü HPV-a klasik tip ESA morfolojisindeydi. Adenoskuamöz karsinom tanılı hastalardan 3'ünde nüks saptanmışken bu vakaların biri patern B diğeri 2'si patern C, hastalığa bağlı ölüm saptanan 2 vakanın da biri patern B, diğeri patern C morfolojisindeydi. Ayrıca tümörlerin HPV ilişkisi durumları ile Silva paternler arasındaki ilişki değerlendirildi ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$). Ancak HPV-i tümörlerin tümünde patern C morfolojisi saptanmıştır. Vİ, PNI, uterus korpusu, vajina ve/veya parametriumlara tümör yayılımı ile paternler arasına istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırası ile $p=1,000$, $p=0,351$, $p=531$). Bununla birlikte Vİ görülen 2 vakamız da patern C morfolojisine sahipti. Patern C vakaların 8'inde ve Patern B vakaların 3'ünde uterus korpusu, vajina ve/veya parametriumlara tümör yayılımı saptanırken hiçbir Patern A vakada görülmemiştir. Vakaların klinikopatolojik özelliklerinin Silva paternlerine göre karşılaştırılması Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Vakaların klinikopatolojik özelliklerinin Silva paternlerine göre karşılaştırılması

	Silva Patern						
	A (n:6)		B (n:11)		C (n:33)		
	n	%	n	%	n	%	p değeri
Histolojik Tip							0,826
Klasik tip ESA	6	24	6	24	13	52	
Müsinöz NOS tip ESA	0	0	1	14,3	6	85,7	
Müsinöz intestinal tip ESA	0	0	0	0	1	100	
Müsinöz İSMC tip ESA	0	0	0	0	1	100	
Müsinöz taşlı yüzük hücreli tip ESA	0	0	0	0	1	100	
Berrak hücreli ESA	0	0	1	50	1	50	
Gastrik tip ESA	0	0	0	0	1	100	
Mezonefrik karsinom	0	0	0	0	1	100	
Adenoskuamöz karsinom	0	0	3	27,3	8	72,7	
Tümör Boyutu							<0,001
<2 cm	6	35,3	6	35,3	5	29,4	
≥2 cm	0	0	5	15,2	28	84,8	
HPV Durumu							1,000
İlişkili	6	13	10	21,7	30	65,2	
İlişkısiz	0	0	1	25	3	75	
FIGO Derece							<0,001
I	5	35,7	7	50	2	14,3	
II	1	3,2	3	9,7	27	87,1	
III	0	0	1	20	4	80	
FIGO Evre							0,003
IA1	2	100	0	0	0	0	
IA2	3	60	2	40	0	0	
IB1	1	9,1	4	36,4	6	54,5	
IB2	0	0	2	18,2	9	81,8	
IB3	0	0	0	0	4	100	
IIA1	0	0	1	100	0	0	
IIA2	0	0	0	0	2	100	
IIB	0	0	0	0	3	100	
IIIC1	0	0	2	20	8	80	
IVB	0	0	0	0	1	100	
İnvazyon Derinliği							<0,001
≥%50	0	0	5	15,6	27	84,4	
< %50	6	33,3	6	33,3	6	33,3	
Lenfatik İnvazyon							0,002
Var	0	3,2	4	12,9	26	83,9	
Yok	6	26,3	7	36,8	7	36,8	
Vasküler İnvazyon							1,000
Var	0	0	0	0	2	100	
Yok	6	12,5	11	22,9	31	64,6	
Perinöral İnvazyon							0,351

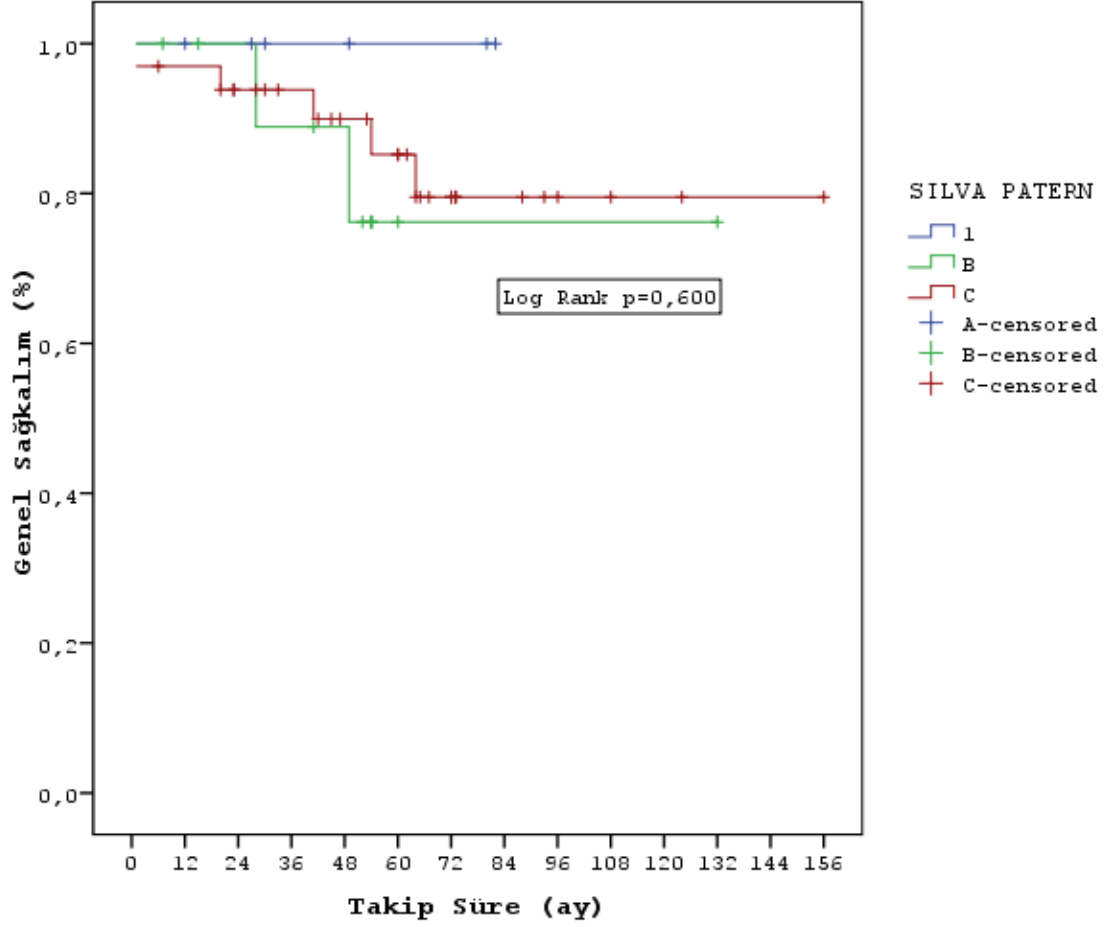
Var	1	0	2	18,2	9	81,8	
Yok	5	15,4	9	23,1	24	61,5	
LN metastazı							0,651
Var	0	0	2	20	8	80	
Yok	5	13,9	8	22,2	23	63,9	
Metastaz							1,000
Var	0	0	0	0	2	100	
Yok	6	12,5	11	22,9	31	64,6	
Nüks							0,867
Yok	5	12,5	8	20	27	67,5	
Var	1	10	3	30	6	60	
Hastalığa bağlı ölüm							0,718
Yok	6	14	9	20,9	28	65,1	
Var	0	0	2	28,6	5	71,4	



Şekil 3. Silva paternlerine göre hastalıksız sağkalım analizi

Tablo 9. Silva paternlerine göre hastalıksız sağkalım dağılımı

Silva Patern	Hastalıksız Sağkalım (3 yıllık)
A	%100
B	%72,7
C	%84,8



Şekil 4. Silva paternlere göre genel sağkalım analizi

Tablo 10. Silva paternlerine göre genel sağkalım dağılımı

Silva Patern	Genel Sağkalım (5 yıllık)
A	%100
B	%81,8
C	%84,8

Tümör tomurcuklanma skorlamasına göre 11 vaka (%22) TTS-1, 19 vaka (%38) TTS- 2, 20 vaka (%40), TTS-3 olarak gruplandı.

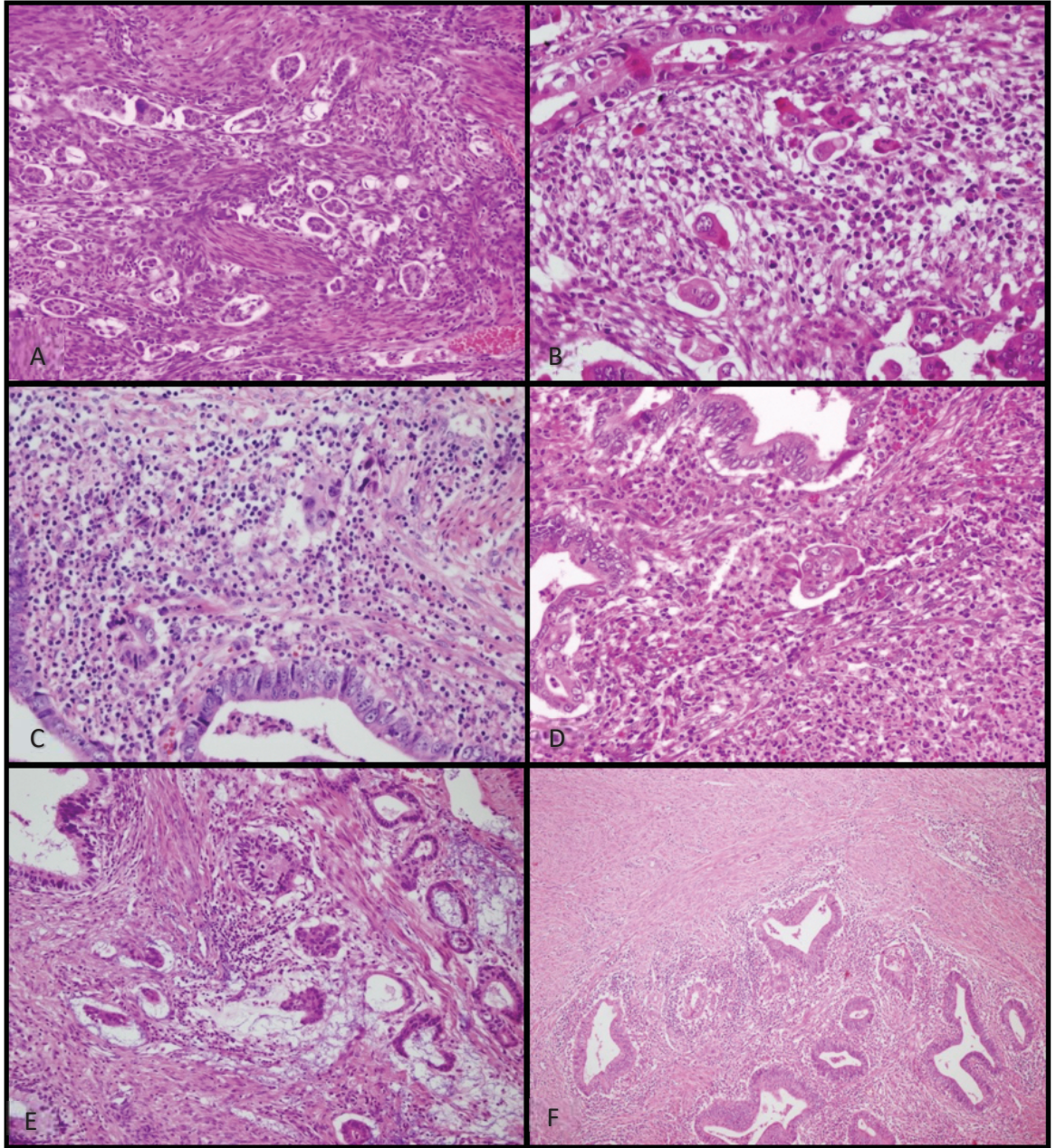
Tümör tomurcuklanması TTS-1 olan vakaların 7'si FIGO derece 1, 3'ü FIGO derece 2, 1'i FIGO derece 3 idi ve hastaların FIGO evreleri IA1 (n=2), IA2 (n=4), IB1 (n=2), IIC1 (n=2) ve IVB (n=1) idi. Hastaların 1'i LEEP, 1'i konizasyon, 3'ü TAH, 2'si Tip II histerektomi (bir vakaya öncesinde LEEP yapılmıştı) ve 4'ü tip III histerektomi ile tedavi edilmişti ve 10 vakada lenfadenektomi cerrahiye eklenmişti (4-23 aralığında). Hastalarımızdan 3'ü postoperatif kemoradyoterapi, 1'i sadece radyoterapi almıştı. TTS-1 vakaların 8'i klasik tip ESA, 1'i müsinöz, NOS tip ESA 2'si adenoskuamöz karsinom histolojik tipinde idi. Bu hastaların 9'unda tümör boyutu 2 cm'den küçük, 2'sinde 2 cm ve daha büyüktü (0,25 cm-2,7 cm aralığında). Vakaların 9'unda duvardaki invazyon derinlikleri <%50, 2'sinde ≥%50 idi. Bu hastaların 2'sinde lenfatik invazyon ve 2'sinde perinöral invazyon saptandı. TTS-1 vakalarımızın Silva paternleri; 6 vaka patern A, 3 vaka patern B ve 2 vaka patern C olarak değerlendirildi. TTS-1 vakalarımızdan 1'inde uterus korpusuna yayılım saptandı. Lenfadenektomi yapılan 10 hastanın 2'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır (1-3 aralığında). LN metastazı saptanan hastaların 1'inde aynı zamanda lenfatik invazyon da saptanmışken diğer hastada lenfatik invazyon görülememiştir. TTS-1 vakalarımızın 2'sinde 28. ve 58. aylarda nüks, 1'inde tanı anında uzak organ metastazı (over) saptandı. Hastaların takiplerinde 1'inde hastalık sebebiyle ölüm görülmüş olup bu hasta 28. ayda nüks etmişti. Nüks eden 2 hasta da postoperatif kemoradyoterapi almıştı. Postoperatif tedavi verilmemiş 8 hasta ise halen hastalıksız izlenmektedir.

Hastaların 19'u TTS-2 (%38) olarak değerlendirildi. Bu hastaların 6'sı FIGO derece 1, 11'i FIGO derece 2, 2'si FIGO derece 3 idi. FIGO evreleri IA2 (n=1), IB1 (n=8), IB2 (n=4), IB3 (n=1), IIA1 (n=1), IIA2 (n=1) ve IIC1 (n=3) olarak saptandı. Vakaların 1'i trakelektomi, 2'si TLH, 1'i VTH, 1'i TAH ve 14'ü tip III histerektomi ile tedavi edilmişti ve 18 vakada lenfadenektomi cerrahiye eklenmişti (8-60 aralığında lenf nodu eksize edilmişti). TTS-2 vakaların 10'u Klasik ESA, 4'ü müsinöz, NOS tip ESA 1'i taşlı yüzük hücreli tip ESA, 1'i berrak hücreli karsinom, 3'ü adenoskuamöz karsinom histolojik tipinde idi. Bu hastaların 7'sinde tümör boyutu 2 cm'den küçük, 12'sinde 2cm ve daha büyüktü (1 cm-7 cm

aralığında) ve vakaların 7'sinde duvardaki invazyon derinliği $<50\%$, 12'sinde $\geq 50\%$ idi. Bu hastaların 13'ünde lenfatik invazyon ve 2'sinde perinöral invazyon saptandı. TTS-2 vakalarımızın Silva paternleri; 7 vaka patern B ve 12 vaka patern C olarak değerlendirildi. TTS-2 vakalarımızdan 3'ünde uterus korpusuna yayılım ve bunların 1'inde vajinal yayılım saptandı. Lenfadenektomi yapılan 18 hastanın 3'ünde lenf nodu metastazı mevcuttu (1-3). LN metastazı saptanan hastaların hepsinde aynı zamanda lenfatik invazyon da vardı. TTS-2 vakalarımızın 3'ünde 10. 18. ve 20. aylarda nüks saptandı. Hastaların takiplerinde 2'sinde hastalık sebebiyle ölüm görülmüş olup bu hastalar 10. ve 20. ayda nüks etmişti. Nüks eden hastalardan 2'si postoperatif kemoradyoterapi almıştı ve bu hastalar hastalık sebebiyle kaybedilmişti. Postoperatif tedavi verilmemiş 10 hasta ise halen hastaliksız izlenmektedir.

TTS-3 olan 20 hastanın (%40) 1'i FIGO derece 1, 17'si FIGO derece 2, 2'si FIGO derece 3 idi ve FIGO evreleri IB1 (n=1), IB2 (n=7), IB3 (n=3), IIA2 (n=1), IIB (n=3) ve IIIC1 (n=5) olarak saptandı. Hastaların 1'i LEEP, 1'i trakelektomi, 1'i tip II histerektomi ve 17'si tip III histerektomi ile tedavi edilmişti ve 17 vakada lenfadenektomi cerrahiye eklenmişti (4-42 aralığında). Bu grup vakaların 10'u postoperatif kemoradyoterapi, 2'si sadece kemoterapi, 4'ü sadece radyoterapi almıştı. TTS-3 vakaların 7'si Klasik tip ESA, 2'si müsinöz, NOS tip ESA, 1'i müsinöz intestinal tip ESA, 1'i invaziv stratifiye müsin üreten karsinom, 1'i berrak hücreli karsinom, 1'i gastrik tip ESA, 1'i mezonefrik karsinom ve 6'sı adenoskuamöz karsinom histolojik tipinde idi. Bu hastaların 1'inde tümör boyutu 2 cm'den küçük, 19'unda 2 cm ve daha büyüktü (1,6 cm-5,5 cm aralığında) ve vakaların 2'sinde duvardaki invazyon derinlikleri $<50\%$, 18'inde $\geq 50\%$ idi. Bu hastaların 15'inde lenfatik invazyon, 2'sinde vasküler invazyon ve 8'inde perinöral invazyon saptandı. TTS-3 vakalarımızın Silva paternleri; 1 vaka patern B ve 19 vaka patern C olarak değerlendirildi. TTS-3 vakalarımızdan vakalarımızdan 7'sinde uterus korpusuna, vajinaya ve/veya parametriumlara yayılım saptandı. Lenfadenektomi yapılan 17 hastanın 5'inde lenf nodu metastazı saptanmıştır (1-2 aralığında). LN metastazı saptanan hastaların 4'ünde aynı zamanda lenfatik invazyon da saptanmışken diğer 1 hastada lenfatik invazyon görülememiştir. TTS-3 vakalarımızın 5'inde 10. 12. 17. 24. ve 36. aylarda nüks ve 1'inde

3. ayda uzak organ metastazı (akciğer) saptandı. Hastaların takiplerinde 4'ünde hastalık sebebiyle ölüm görülmüş olup bu hastalardan sadece 1'i nüks etmişti. Nüks eden hastalardan 4'ü postoperatif kemoradyoterapi 1'i sadece kemoterapi almıştı. Postoperatif tedavi verilmemiş 4 hasta ise halen hastalıksız izlenmektedir. Ayrıca TTS-1 olarak sınıflandırılan vakaların 9'u HPV-a, 2'si adenoskuamöz, TTS- 2 olarak sınıflandırılan vakaların 15'i HPV-a, 1'i HPV-i, 2'si adenoskuamöz, TTS- 3 olarak sınıflandırılan vakaların 11'i HPV-a, 3'ü HPV-i, 6'sı adenoskuamöz histolojik tipinde idi. Vakalarımızın tümör tomurcuklanma durumlarına ait temsili mikroskopik fotoğraflar Resim 18'de gösterilmiştir. Hastalarımızın tümör tomurcuklanma skorlarına göre histopatolojik özellikleri tablo 11'de özetlenmiştir.



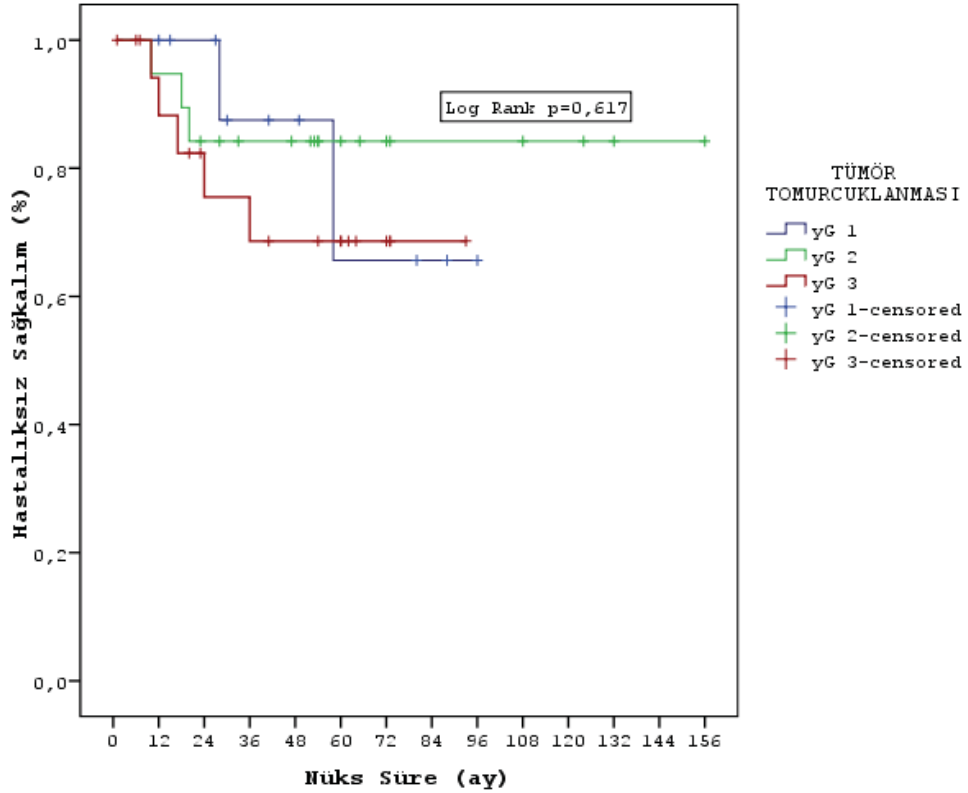
Resim 18. Tumor tomurcuklanması. A) 10'luk BBA'da 15'ten fazla tumor tomurcuğu (H&E 100X), B) Tek hücre şeklinde invazyon (H&E 400X), C) 2-4 hücre içeren küme (H&E 400X), D) 5-15 hücre içeren küme (H&E 400X), E) 15'ten fazla hücre içeren kümeler (H&E 100X), F) Tumor tomurcuklanması içermeyen sadece elonge invaziv glandların izlendiği alanlar (H&E 100X).

Tümör tomurcuklanma skorları TTS-1, TTS-2 ve TTS-3 olan tümörlerin klinikopatolojik özelliklerden tümör boyutu, FIGO derecesi, FIGO evre, invazyon derinliği, lenfatik invazyon ile ilişkileri değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırası ile $p<0,001$, $p=0,004$, $p<0,001$, $p=0,001$ $p=0,030$). Tümör boyutu 2 cm ve üzerindeki vakalarda, FIGO Derecesi II-III olanlarda, ileri evre vakalarda, invazyon derinliği ≥ 50 olanlarda ve lenfatik invazyon saptananlarda sıklıkla TTS-3 yani yüksek tomurcuklanma skoru mevcuttu (Tablo 11). Tümör tomurcuklanma skorları arasında lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı ve nüks açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11). Her 3 tomurcuklanma skorunda lenf nodu metastazı görüldü (LN metastazı saptanan hastaların ($n=10$) %20'si TTS-1, %30'u TTS-2 ve %50'si TTS-3) ve uzak organ metastazı saptanan 2 vakamızdan biri TTS-1, diğeri TTS-3 idi. Nüks saptanan vakaların ($n=10$) %20'si TTS-1, %30'u TTS-2 ve %50'si TTS-3 idi. Tümör tomurcuklanma skorları arasında hastalıksız ve genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı (Şekil 5 ve 6). TTS-1, TTS-2 ve TTS-3 hastaların 3 yıllık hastalıksız sağkalımları sırası ile %100, %94,7 ve %88,2 idi (Tablo 12). TTS-1, TTS-2 ve TTS-3 vakaların 5 yıllık genel sağkalımları sırası ile %83,3, %89,2 ve %80,2 idi (Tablo 13). Hastalığa bağlı ölüm saptanan hastaların ($n=7$) %14,3 TTS-1, %28,6'sı TTS-2, %57,1'i TTS-3 idi. Ayrıca çalışmamızda tümör histolojik tiplerinin, HPV ilişki durumlarının, Vİ ve PNI'nin de tümör tomurcuklanma skorları ile ilişkisini incelendi ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte Vİ görülen 2 vakamız TTS-3 idi.

Tablo 11. Vakaların klinikopatolojik özelliklerinin tümör tomurcuklanması yönünden karşılaştırılması

	Tümör Tomurcuklanması						
	TTS-1		TTS-2		TTS-3		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Histolojik Tip							0,845
Klasik tip ESA	8	32	10	40	7	28	
Müsinöz NOS tip ESA	1	14,3	4	57,1	2	28,6	
Müsinöz intestinal tip ESA	0	0	0	0	1	100	
Müsinöz İSMC tip ESA	0	0	0	0	1	100	
Müsinöz taşlı yüzük hücreli tip ESA	0	0	1	100	0	0	
Berrak hücreli ESA	0	0	1	50	1	50	
Gastrik tip ESA	0	0	0	0	1	100	
Mezonefrik karsinom	0	0	0	0	1	100	
Adenoskuamöz karsinom	2	18,2	3	27,3	6	54,5	
Tümör Boyutu							<0,001
<2 cm	9	52,9	7	41,2	1	5,9	
≥2 cm	2	6,1	12	36,4	19	57,6	
HPV Durumu							0,527
İlişkili	11	23,9	18	39,1	17	37	
İlişkisiz	0	0	1	25	3	75	
FIGO Derece							0,004
I	7	50	6	42,9	1	7,1	
II	3	9,7	11	35,5	17	54,8	
III	1	20	2	40	2	40	
FIGO Evre							<0,001
IA1	2	100	0	0	0	0	
IA2	4	80	1	20	0	0	
IB1	2	18,2	8	72,7	1	9,1	
IB2	0	0	4	36,4	7	63,6	
IB3	0	0	1	25	3	75	
IIA1	0	0	1	100	0	0	
IIA2	0	0	1	50	1	50	
IIB	0	0	0	0	3	100	
IIIC1	2	20	3	30	5	50	
IVB	1	100	0	0	0	0	
İnvazyon Derinliği							0,001
≥%50	2	6,3	12	37,5	18	56,3	
<%50	9	50	7	38,9	2	11,1	
Lenfatik İnvazyon							0,03
Var	2	6,7	13	41,9	15	48,4	
Yok	9	45	6	31,6	5	26,3	
Vasküler İnvazyon							0,329

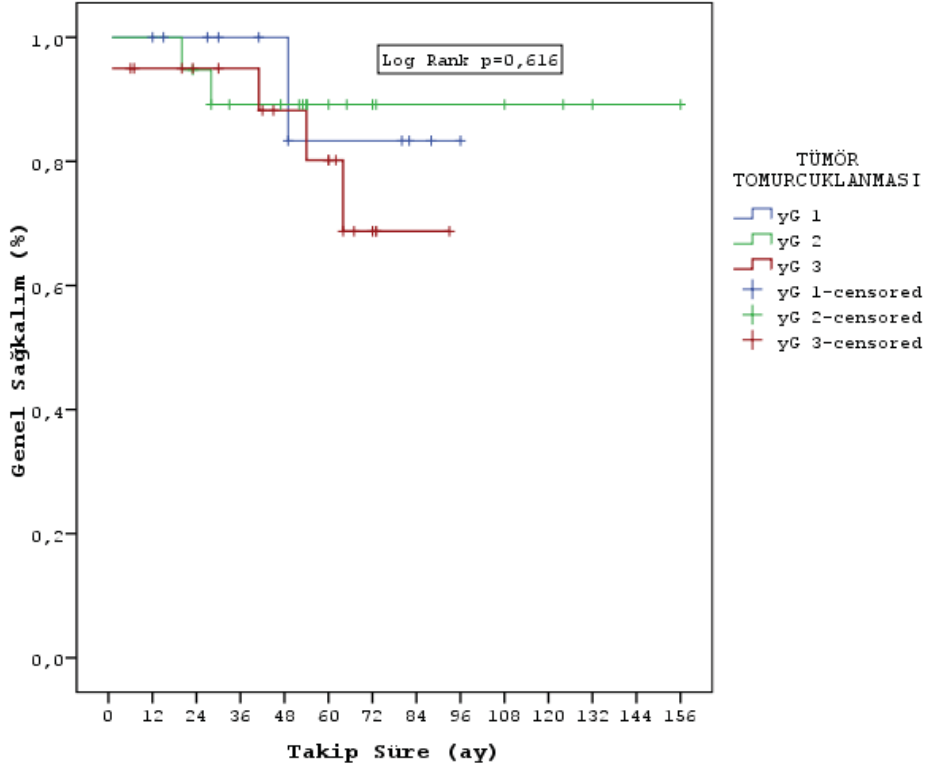
Var	0	0	0	0	2	100	
Yok	11	22,9	19	39,6	18	37,5	
Perinöral İnvazyon							0,052
Var	2	16,7	2	18,2	8	72,7	
Yok	9	23,7	17	43,6	12	30,8	
LN Metastazı							0,896
Var	2	20	3	30	5	50	
Yok	8	22,2	15	41,7	13	36,1	
Metastaz							0,697
Var	1	50	0	0	1	50	
Yok	10	20,8	19	39,6	19	39,6	
Nüks							0,902
Var	2	20	3	30	5	50	
Yok	9	22,5	16	40	15	37,5	
Ölüm							0,678
Var	1	14,3	2	28,6	4	57,1	
Yok	10	23,3	17	39,5	16	37,2	



Şekil 5. Tümör tomurcuklanmasına göre hastalıksız sağkalım analizi

Tablo 12. Tümör tomurcuklanmasının hastalıksız sağkalıma göre dağılımı

Tümör Tomurcuklanması	Hastalıksız Sağkalım (3 yıllık)
TTS-1	%100
TTS-2	%94,7
TTS-3	%88,2



Şekil 6. Tümör tomurcuklanmasına göre genel sağkalım analizi

Tablo 13. Tümör tomurcuklanmasına göre genel sağkalım dağılımı

Tümör Tomurcuklanması	Genel Sağkalım (5 yıllık)
TTS-1	%83,3
TTS-2	%89,2
TTS-3	%80,2

Tümör tomurcuklanma TTS-1 vakaların 6'sı patern A, 3'ü Patern B, 2'si patern C idi. TTS-2 vakaların 7'si patern B, 12'si patern C idi. TTS-3 vakaların ise 1'i patern B, 19'u patern C idi. (Tablo 14). Silva patern grupları ile tümör tomurcuklanması skoru açısından

istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,001$). Silva patern A tümörlerin tümü TTS-1, Silva patern B tümörlerin %63,7 TTS-2, Silva patern C tümörlerin %57,6 TTS-3'tü.

Tablo 14. Silva patern gruplarının tümör tomurcuklanması yönünden karşılaştırılması

	Tümör Tomurcuklanması						
	TTS-1		TTS-2		TTS-3		
Silva Patern	n	%	n	%	n	%	p değeri
A	6	100	3	27,3	2	6,1	<0,001
B	0	0	7	63,6	12	36,4	
C	0	0	1	9,1	19	57,6	

Yaş, cerrahi tipi, FIGO evre, postoperatif tedavi varlığı, tümörün histolojik tipi, tümör boyutu, HPV ilişki durumu, FIGO derecesi, invazyon derinliği, Silva patern, tümör tomurcuklanması, Vİ, Lİ, PNI, LN metastazı açısından vakaların nüks durumları karşılaştırılmıştır (Tablo 15 ve 16). Bu gruplar içinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 15. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin nüks yönünden karşılaştırılması

	Nüks				
	Yok		Var		p değeri
	n	%	n	%	
Yaş					0,963
<45	13	32,5	2	20	
≥45	28	67,5	8	80	
Cerrahi Tipi					0,883
LEEP	2	5	0	0	
Konizasyon	1	2,5	0	0	
Trakelektomi	2	5	0	0	
TAH	2	5	2	20	
VTH	1	2,5	0	0	
TLH	2	5	0	0	
Tip II histerektomi	3	7,5	0	0	
Tip III histerektomi	27	67,5	8	80	
Lenfadenektomi					0,258
Var	37	92,5	8	80	
Yok	3	7,5	2	20	
FIGO Evre					0,066
IA1	1	2,5	1	10	
IA2	5	12,5	0	0	
IB1	11	27,5	0	0	
IB2	9	22,5	2	20	
IB3	3	7,5	1	10	
IIA1	0	0	1	10	
IIA2	2	5	0	0	
IIB	1	2,5	2	20	
IIIC1	7	17,5	3	30	
IVB	1	2,5	0	0	

Tablo 16. Vakaların tümör boyutu ve histopatolojik özelliklerine göre nüks durumları

	Nüks				
	Yok		Var		p değeri
	n	%	n	%	
Tümörün HistolojikTipi					0,182
Klasik tip ESA	22	55	3	30	
Müsinöz NOS tip ESA	5	12,5	2	20	
Müsinöz intestinal tip ESA	1	2,5	0	0	
Müsinöz İSMC tip ESA	0	0	1	0	
Müsinöz taşlı yüzük hücreli tip ESA	1	2,5	0	0	
Berrak hücreli ESA	1	2,5	1	10	
Gastrik tip ESA	0	0	1	10	
Mezonefrik karsinom	1	2,5	0	0	
Adenoskuamöz karsinom	9	22,5	2	20	
Tümör Boyutu					0,461
<2 cm	15	37,5	2	20	
≥2 cm	25	62,5	8	80	
HPV Durumu					0,174
İlişkili	38	95	8	80	
İlişkisiz	2	5	2	20	
FIGO Derece					1
I	11	27,5	3	30	
II	25	62,5	6	60	
III	4	10	1	10	
İnvazyon Derinliği					0,295
≥ %50	24	60	8	80	
< %50	16	40	2	20	
Silva Patern					0,867
A	5	12,5	1	10	
B	8	20	3	30	
C	27	67,5	6	60	
Tümör Tomurcuklanması					0,902
TTS-1	9	22,5	2	20	
TTS-2	16	40	3	30	
TTS-3	15	37,5	5	50	
Lenfatik İnvazyon					0,282
Var	23	57,5	8	80	
Yok	17	42,5	2	20	
Vasküler İnvazyon					0,363
Var	1	2,5	1	10	
Yok	39	97,5	9	90	
Perinöral İnvazyon					0,124
Var	7	17,5	4	40	
Yok	33	82,5	6	60	

Lenf Nodu Metastazı					0,344
Var	7	18,4	3	37,5	
Yok	33	81,6	7	62,5	

Vakalarımızda yaş, cerrahi tipi, FIGO evre, postoperatif tedavi varlığı, tümörün histolojik tipi, tümör boyutu, HPV ilişki durumu, FIGO derecesi, invazyon derinliği, Silva patern, tümör tomurcuklanması, Vİ, Lİ, PNI, LN metastazı durumları açısından vakaların hastalığa bağlı ölüm oranları yönünden karşılaştırılmıştır (Tablo 17 ve 18). LN metastazı, Lİ varlığı ve invazyon derinliğinin sağkalım ile istatistiksel anlamlı ilişkisi saptanmadı. Bununla birlikte hastalığa bağlı ölüm saptanan vakaların %85,7'sinde Lİ mevcut ve %85,7'sinde invazyon derinliği %50 ve üzerinde idi. Yaş, FIGO evre, tümörün histolojik tipi, tümör boyutu, HPV ilişki durumu, FIGO derecesi, Silva patern, tümör tomurcuklanması, Vİ, PNI durumlarının hastalıksız ve genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Bununla birlikte hastalığa bağlı ölüm saptananların %100'ü 45 yaş ve üzerinde, %85,7'si 2 cm ve üzerinde tümör boyutu olan ve %71,4'ü Silva patern C vakalardır.

Tablo 17. Vakaların demografik ve klinik özelliklerinin hastalığa bağlı ölüm oranları yönünden karşılaştırılması

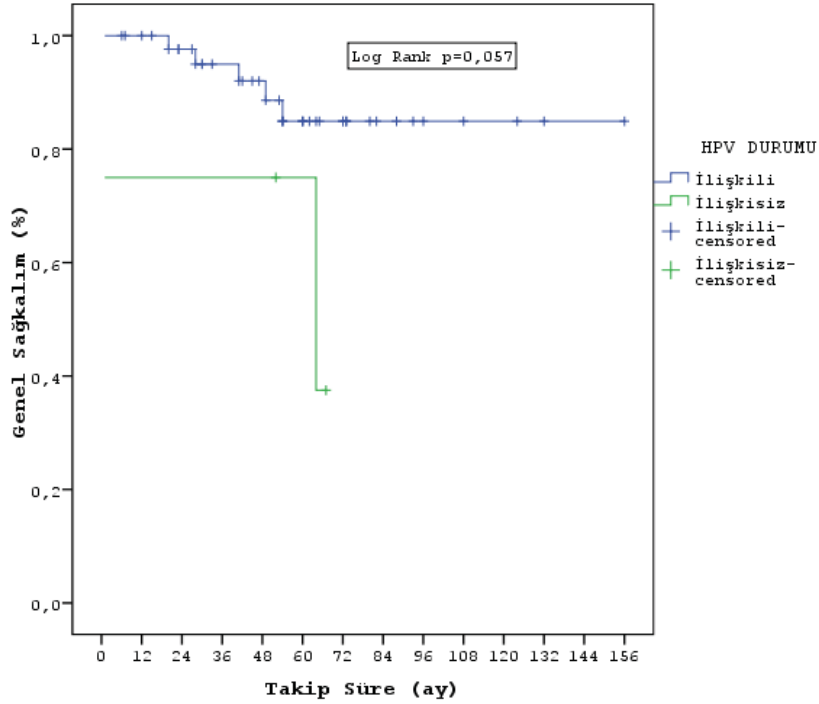
	Hastalığa bağlı ölüm				
	Yok		Var		p değeri
	n	%	n	%	
Yaş					0,163
<45	14	32,5	0	0	
≥45	29	67,5	7	100	
Cerrahi Tipi					0,731
Konizasyon	1	2,3	0	0	
LEEP	2	4,7	0	0	
LEEP+Tip II histerektomi	1	2,3	0	0	
TAH	3	7	1	14,3	
Tip II histerektomi	1	2,3	1	14,3	
Tip III histerektomi	30	69,8	5	71,4	
TLH	2	4,7	0	0	
Trakelektomi	2	4,7	0	0	
VTH	1	2,3	0	0	
Lenfadenektomi					0,546
Var	39	90,7	6	85,7	
Yok	4	9,3	1	14,3	
FIGO Evre					0,139
IA1	2	4,7	0	0	
IA2	5	11,6	0	0	
IB1	11	25,6	0	0	
IB2	9	20,9	2	28,6	
IB3	3	7	1	14,3	
IIA1	0	0	1	14,3	
IIA2	1	2,3	1	14,3	
IIB	2	4,7	1	14,3	
IIIC1	9	20,9	1	14,3	
IVB	1	2,3	0	0	
Nüks					0,023
Yok	37	86	3	42,9	
Var	6	14	4	57,1	

Tablo 18. Histopatolojik özelliklerin hastalığa bağlı ölüm yönünden oranları yönünden karşılaştırılması

	Hastalığa bağlı ölüm				
	Yok		Var		p değeri
	n	%	n	%	
Tümörün Histolojik Tipi					0,052
Klasik tip ESA	24	55,8	1	14,3	
Müsinöz NOS tip ESA	5	11,6	2	28,6	
Müsinöz intestinal tip ESA	1	2,3	0	0	
Müsinöz İSMC tip ESA	1	2,3	0	0	
Müsinöz taşlı yüzük hücreli tip ESA	1	2,3	0	0	
Berrak hücreli ESA	2	4,7	0	0	
Gastrik tip ESA	0	0	1	14,3	
Mezonefrik karsinom	0	0	1	14,3	
Adenoskuamöz karsinom	9	20,9	2	28,6	
Tümör Boyutu					0,398
<2 cm	16	37,2	1	14,3	
≥2 cm	27	62,8	6	85,7	
HPV Durumu					0,089
İlişkili	41	95,3	5	71,4	
İlişkısiz	2	4,7	2	28,6	
FIGO Derece					0,707
I	13	30,2	1	14,3	
II	26	60,5	5	71,4	
III	4	9,3	1	14,3	
İnvazyon Derinliği					0,398
≥ %50	26	60,5	6	85,7	
< %50	17	39,5	1	14,3	
Silva Patern					0,712
A	6	14	0	0	
B	9	20,9	2	28,6	
C	28	65,1	5	71,4	
Tümör Tomurcuklanması					0,673
TTS-1	10	23,3	1	14,3	
TTS-2	17	39,5	2	28,6	
TTS-3	16	37,2	4	57,1	
Lenfatik İnvazyon					0,229
Var	25	58,1	6	85,7	
Yok	18	41,9	1	14,3	
Vasküler İnvazyon					1,000
Var	2	4,7	0	0	
Yok	41	95,3	7	100	

Perinöral İnvazyon					0,17
Var	8	18,6	3	42,9	
Yok	35	81,4	4	57,1	
Lenf Nodu Metastazı					1,000
Var	2	4,7	0	0	
Yok	41	95,3	7	100	

Ayrıca vakalarımızın HPV durumlarının genel sağkalım ile ilişkisi değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Log Rank $p=0,057$) (Şekil 7). HPV ilişkili ve ilişkisiz vakaların 5 yıllık genel sağkalımları sırası ile %84,6 ve %75,0 idi (Tablo 19).



Şekil 7. HPV durumuna göre genel sağkalım analizi

Tablo 19. HPV ilişki durumuna göre genel sağkalım dağılımı

HPV Durumu	Genel Sağkalım (5 yıllık)
İlişkili	%84,9
İlişkisiz	%75,0

5. TARTIŞMA

Servikal kanserler Dünyada tüm kadın kanserleri içerisinde 4. sıradadır ve göreceli olarak insidansı artmaktadır. 2020 GLOBACAN verilerine göre Dünyada kadınlarda orta ve az gelişmiş ülkelerde daha sık olmak üzere serviks kanseri insidansı %6,5, mortalite oranı %7,7'dir (1). Türkiye'de ise 2020 yılında serviks kanseri tanısı alan hasta sayısı 2532 olup bu vakaların 1245'i bu sebeple kaybedilmiştir. Türkiye'de kanser sıklığı ve kanserden ölüm sıralamasında 19.dur (1). En sık görülen servikal karsinom tipi HPV enfeksiyonuna sekonder gelişen skuamöz hücreli karsinomdur (3). ESA'lar ise 2. en sık servikal karsinom tipi olup tüm servikal karsinomların %25'ini oluşturmaktadır (4). Çoğu ESA HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir (4). Ancak son çalışmalar ESA'ların %15 kadarının HPV ilişkisiz olduğunu ve bu vakaların daha kötü prognozlu olduğunu göstermiştir (5)

Önceleri servikal adenokarsinomlar histolojik tiplerine göre sınıflandırılmaktaydı (WHO 2014). Son WHO 2020 Kadın Genital Sistem Tümörleri Sınıflamasında ESA'lar etyolojiye ve spesifik morfolojiye göre HPV-ilişkili (HPV-a) ve HPV ilişkisiz (HPV-i) olarak 2 grupta sınıflandırıldı (2). Bu sınıflamaya göre HPV-a tümörler morfolojik olarak 2 alt tipe ayrılır (klasik ve müsinöz tip) ve histopatolojik olarak küçük büyütmede bile fark edilen mitoz ve apopitozlar ile tanınabilmektedir (2,47). HPV-i ESA'lar ise 3 alt tipe ayrılır (gastrik, berrak hücreli ve mezonefrik tip), morfolojik olarak mitoz ve apopitozlar kolaylıkla fark edilemez (2,47). ESA'larda HPV durumunu tespit etmede morfoloji yanı sıra immünohistokimyasal olarak P16 antikoru, ISH ve RT-PCR yöntemleri de kullanılabilmektedir fakat en uygun yöntem konusunda net bir konsensus henüz yoktur (8). HPV durumu tespitinde ISH yöntemi yüksek sensitivite ve spesifiteye sahipken RT-PCR da oldukça spesifiktir ancak orta düzeyde bir sensitiviteye sahiptir. İmmünohistokimyasal P16 ise sensitivitesi yüksek olmakla birlikte spesifitesi göreceli olarak daha düşük bir yöntemdir (8). Morfolojik olarak arada kalınan vakalarda, p16 antikoru ile yapılacak İHK'sal boyama günlük uygulamada kullanım kolaylığı ve ulaşılabilirlik açısından çok iyi bir yardımcıdır. Ancak p16 HPV-i adenokarsinomlarda da

(özellikle berrak hücreli karsinom) pozitif olabilir. Bu durumda HPV durumunu kesinleştirmek için ISH/RT-PCR yapılabilir. Biz de çalışmamızda vakalarımızın HPV ilişkilerini spesifik morfoloji ve İHK'sal olarak uygulanan P16 antikoruna ile belirledik ve HPV-a vakalarımızın tümünde diffüz ve kuvvetli pozitif boyanma saptadık. Ancak 2 berrak hücreli karsinom vakamızın birinde yamalı zayıf, diğerinde ise blok tarzda boyanma saptadık. P16 ile diffüz kuvvetli pozitiflik berrak hücreli karsinom yanı sıra mezonefrik karsinom gibi HPV-i tümörlerde de görülebilecek bir bulgudur.

Endoservikal adenokarsinom vakalarının histolojik alt tip dağılımına bakıldığında %75-90'ı HPV ilişkili, %10-25'i HPV ilişkisizdir. Bizim vakalarımızda bu oran sırayla %92 ve %8 şeklindedir. HPV-a ve HPV-i ESA'lar arasında morfolojik, klinik ve demografik farklılıklar saptanmıştır (5). HPV-i tümörler daha ileri yaş hastalarda, daha büyük tümör boyutu ve daha ileri evre ile tanı alırlar (5,7). Ayrıca HPV-i ESA'larda HPV-a ESA'lara göre Lİ, LN metastazı, nüks daha sık görülmektedir ve prognozları daha kötüdür (5). Bizim vakalarımızdan 4'ü HPV-i idi ve tanı anında bir vakanın yaşı 36, diğerleri 62-66 aralığındaydı. Bu vakalarda tümör boyutları 1,2 cm-3,5 cm arasında değişmekteydi. Tümünde Lİ görüldü ve 1 vakada LN metastazı mevcuttu. 4 hastanın 2'si hastalığa bağlı kaybedilmişti.

Alt tipler açısından dağılıma bakıldığında en sık görülen alt tip HPV-a klasik tip ESA ve 2. sıklıkta görülen alt tip HPV-i gastrik tip ESA olarak bildirilmektedir (2). Gastrik tip ESA'lar aynı evrede olduklarında bile klasik tip ESA'lara göre daha kötü prognozludur (7). Bizim vakalarımızda da %50 ile en sık görülen alt tip HPV-a klasik tip ESA olmakla birlikte literatürden farklı olarak 2. en sık görülen alt tip HPV-a müsinöz NOS tip ESA (%6) olarak tespit edilmiştir.

ESA'larda histopatolojik derecelendirilme endometriyum kanserlerinde uygulanan FIGO derecelendirme sistemine göre yapılmakla birlikte, iyi diferansiye vakalarda bile agresif gidişleri nedeniyle başta gastrik tip adenokarsinomlar olmak üzere HPV-i adenokarsinomlarda FIGO derecelendirilmesi önerilmemektedir (22). Biz çalışmamızda karşılaştırma yapabilmek adına FIGO derecesini HPV-i adenokarsinomlar ve adenoskuamöz karsinomlar için de verdik. Adenoskuamöz karsinom tanılı vakalarımız

FIGO derece II idi. HPV-i adenokarsinomlardan gastrik tipte ESA tanılı olan FIGO derece II iken berrak hücreli karsinom ve mezonefrik karsinom FIGO derece III olarak değerlendirildi.

Güncel kılavuzlara göre servikal adenokarsinomlar ve serviksin skuamöz hücreli karsinomları aynı şekilde evrelendirilmekte ve aynı şekilde tedavi edilmektedir (23). FIGO servikal kanser evrelemesi tümörün çapı, stromal invazyon derinliği, lenf düğümlerinin durumu ve tümörün çevre organlara yayılımına göre yapılmaktadır (22). Ancak ESA'larda, özellikle yüzeysel invazyon gösteren tümörlerde, in situ ve invaziv karsinom ayrımını yapabilmek tecrübeli patologlar için bile zor olabilmektedir. Ayrıca invazyon derinliğini saptamak da SCC'ler kadar kolay olmamaktadır. Servikal karsinomlarda cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapiyi içeren multiple tedavi modaliteleri kullanılmaktadır (41). Ancak aynı evredeki ESA hastalarının prognozu SCC'li hastalardan daha kötü olabildiğinden daha agresif tedaviler tercih edilebilmektedir (10,23,41). Uygulanan radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi işlemi birçok postoperatif komplikasyonu beraberinde getirebilmektedir. Görülebilecek komplikasyonlar erken dönemde kanama, hematoma, üriner sistem enfeksiyonları, dizüri ve sinir yaralanmaları, geç dönemde üriner inkontinans, dizüri, pelvik organ prolapsusu, venöz tromboz ve lenfödemdir. Tüm bu komplikasyonlara ek olarak genç yaş hastalarda infertilite kaybı da önemli bir durumdur (10). Mevcut evreleme sisteminde erken evre tümörlerin nadir de olsa lenf nodu metastazı yaptığı bildirilmiştir (46). Evre IA hastaların lenf nodu metastaz oranlarının %0,8-1,7 arasında değiştiği bilinmektedir (48). Bununla birlikte bu hastalarda lenfadenektomiye bağlı komplikasyon gelişme sıklığı %9-10'ları bulmaktadır (49). Bu nedenle gereksiz lenf nodu diseksiyonunun oluşturacağı morbiditelerden korumak için daha düşük riskli hastaları ayırt etmek önem kazanmaktadır. Bu da ESA için optimize edilmiş tedavi gerekliliğini göstermektedir.

Son yıllarda klasik tip HPV-a ESA'larda lenf nodu metastazını ve nüksü tahmin etmede oldukça başarılı olduğu çalışmalarla da gösterilen, servikal invazyon derinliği yerine servikal stromal invazyonun paternine dayanarak yapılan, histolojik bir sınıflama önerilmiştir (11,45,46). Silva patern sınıflamasına göre klasik tip HPV-a ESA'lar invazyon

paternlerine göre A, B ve C olarak 3 gruba ayrılmıştır. Patern A, destrüktif invazyon ve lenfovasküler invazyonun izlenmediği, solid komponenti bulunmayan, iyi sınırlı glandüler yapılardan oluşan tümörleri ifade eder. Patern B, fokal destrüktif invazyon gösteren, patern A tipindeki glandların oluşturduğu tümörleri ifade eder ve Lİ olabilir ya da olmayabilir. Patern C ise desmoplastik zeminde diffüz destrüktif invazyon gösteren angule veya dağınık şekilde glandlar ile karakterizedir veya 4 büyük büyütme alanını (5 mm) dolduran konfluent büyüme paterni izlenir. Lİ olabilir ya da olmayabilir (10,11,14,15,46).

Biz de çalışmamızda cerrahi ve adjuvan tedavileri ile takipleri merkezimizde yapılan herhangi bir tip ESA ve servikal adenoskuamöz karsinom tanısı almış vakalarda WHO 2020’de önerilen sınıflama ile vakaları HPV ilişkisi ve morfolojik özelliklerine göre yeniden sınıflandırıp, Silva paternlerini belirledik. İnvazyon patern tiplerinin ve HPV durumunun prognostik önemini ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisini değerlendirdik. Özellikle genç hastalarda ve yüzeysel invazyon gösteren erken evre tümörlerde Silva paterne göre yapılacak cerrahi işlemin daha az komplikasyonlu optimal tedavi yönteminin seçimine imkan sağlayacağını düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda patern A hastaların hiçbirinde lenf nodu metastazı ve nüks saptanmamıştır (10,11,14,15,46). İnvaziv ESA tanısı almış hastaların yaklaşık %20’si patern A grubunda olup bu durum ESA tanılı hastaların en az beşte birinin lenf nodu diseksiyonu ve morbiditelerinden korunabileceğini göstermektedir (11). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak patern A vakalarımızın hiçbirinde lenf nodu metastazı saptanmadı ve hastaların tümü hayattadır (takip süreleri 12-82 ay aralığında, medyan takip süresi 39,5 ay). Patern A vakalarımızın 5’ine lenfadenektomi yapılmıştı. Bu sayı patern A vakaların %83,3’ünü, tüm vakalarımızın %10’unu temsil etmektedir. Lenfadenektomi yapılan patern A vakalarımızda çıkarılan lenf nodu sayısı 4-10 arasında değişmektedir. Yani Silva patern A’ya göre tedavi edilecek olsaydı hastalarımızın yaklaşık %10’u lenfadenektomi ve bunun getireceği komplikasyonlardan korunmuş olacaktı. Ayrıca nüks oranları da göz önüne alındığında patern A hastalarda daha az agresif cerrahi tedaviler uygulanabilir. Genç hastalarda LEEP/konizasyonda cerrahi sınırlar negatif ise

uterus korunabilir. Ancak literatürde az sayıda da olsa overe metastaz (senkron/metakron) yapmış patern A vakalar bildirilmiştir (50). Bizim çalışmamızda patern A vakalarımızdan 1'inde 58. ayda vajinada nüks saptandı. Patern A olmasına rağmen nüks olan bu vakamızda tespit edilememiş bir fokal destrüktif stromal invazyon veya Lİ olasılığı akla gelmiştir. Bu nedenle patern A vakalarda olası küçük destrüktif stromal invazyon odağının ve Lİ'nin saptanması için tümörün tamamının seri kesitlerle ayrıntılı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Bizim nüks eden bu vakamızda ayrıca fokal alanda perinöral invazyon da saptanmıştı. Literatürde Silva patern sınıflaması yapılırken perinöral invazyonun varlığının bir paternle ilişkisine dair bilgiye geniş literatür taramamızda rastlamadık.

Patern B tümörlü hastaların lenf nodu metastazı ve nüks için riski çok düşüktür ve yalnızca Lİ varlığında lenf nodu metastazı saptanmıştır (10,11,14,15,46). Yani Patern B hastalarda lenfatik invazyon varlığı lenf nodu metastazı olasılığının önemli bir göstergesidir (11). Bu nedenle patern B vakalarda radikal cerrahiye lenfadenektomi eklenmeden önce, lenfadenektominin morbiditelerinden kaçınmak adına sentinel lenf nodu örneklemesi yapılması gündeme gelmektedir (11). Bizim çalışmamızda da 11 patern B vakamızın 10'una lenfadenektomi yapılmıştı. Bu vakaların 2'sinde LN metastazı mevcuttu. LN metastazı saptanan 1 hastamızda Lİ de saptanmışken diğerinde literatürden farklı olarak Lİ görülemedi. Bu açıdan değerlendirildiğinde lenf nodu metastazı açısından önemli bir gösterge olduğundan, Lİ varlığının tüm patern B vakalarda derin ve seri kesitlerle detaylı olarak araştırılması gereklidir. Patern B hastaların nüks sıklığına bakıldığında çalışmalarda bu oran yaklaşık %20'leri bulmaktadır (2). Bu durum patern B vakalarda radikal cerrahiye gerek olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda patern B vakalarımızın nüks oranı %27 olup bu vakalardan 1'ine TAH, 2'sine tip III histerektomi yapılmıştı. Patern B vakalarımızda nüks oranımız literatüre göre hafifçe yüksek olup bu durum vaka sayımızın az oluşuna bağlanabilir.

Patern C tümörlü vakalarda ise lenf nodu metastazı ve nüks oranı %20'ye kadar çıkmaktadır (14) ve hastalar çoğunlukla evre II ve daha ileridir. Bu sebeple Patern C hastalarda agresif cerrahi tedavilere ek lenfadenektomi yapılması tercih edilmelidir.

Ayrıca yapılan bir çalışmada patern C hastalar LVİ ve LN metastazı durumlarına göre LVİ(+) LN(+), LVİ(+) LN(-) ve LVİ(-) LN(-) olacak şekilde 3 gruba ayrılmış ve bu gruplar arasında klinikopatolojik özellikler, nüks durumu ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (10). Bu sonuç Silva patern C hastalarda agresif tedavinin ve yakın takibin Lİ ve LN metastazı durumlarından bağımsız olarak yapılmasının daha doğru olacağını göstermiştir (10). Biz de çalışmamızda vakalarımıza bu açıdan baktığımızda anlamlı bir fark görmedik. Patern C vakalarımızın 6'sı LVİ(+) LN(+), 18'i LVİ(+) LN(-) ve 5'i LVİ(-) LN(-) idi ve bu gruplar arasında nüks/mortalite açısından anlamlı fark saptamadık.

Tüm bu bulgular ile patern A tümörlerin lenf nodu eksizyonu yapılmadan, negatif cerrahi sınırlı eksizyon ile güvenle tedavi edilebileceğini ve muhtemelen postoperatif tedaviye ihtiyaç olmayacağını, patern B tümörlerin Lİ varlığı/yokluğuna göre tedavilerinin özelleştirilebileceğini, cerrahiye ek sentinel lenf nodu örneklemesinin faydalı olabileceğini, patern C tümörlü vakaların ise radikal cerrahi ile birlikte lenfadenektomi gerektirdiklerini söylemek mümkündür (14,46).

Değinilmesi gereken diğer bir durum da AİS ve erken invaziv ESA'yı ayırt etmedeki patologlar açısından zorluklardır. Yapılan çalışmalar %20 vakada bu ayrımın mümkün olamayacağını göstermiştir (51). Silva sistem bu vakaların ayırt edilmesinin zorunlu olmadığını, patern A olarak sınıflandırıldığında AİS ve erken invaziv ESA'nın benzer şekilde tedavi edilebileceğini ve prognozlarının çok iyi olduğunu göstermiştir (10,11). Bizim de çalışmaya dahil ettiğimiz vakalarımızdan 1'i erken invaziv olarak değerlendirilen klasik tip ESA idi ve patern A olarak değerlendirildi. Vakada lenf nodu metastazı veya nüks saptanmamış olup 49 aydır hastalıksız takip edilmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda, lenf nodu metastazının nüks için bağımsız bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda LN metastazı, Lİ varlığı ve invazyon derinliğinin nüks ile istatistiksel anlamlı ilişkisi saptanmadı. Bununla birlikte nüks eden vakalarımızın %80'inde Lİ mevcuttu ve %80'inde invazyon derinliği %50 ve üzerinde saptandı. Yaş, FIGO evre, tümörün histolojik tipi, tümör boyutu, HPV ilişki durumu, FIGO derecesi, Silva patern, Vİ, PNI durumlarının nüks ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Bununla birlikte nüks eden hastalarımızın %80'i 45 yaş ve üzerinde,

%80'inde tümör boyutu 2 cm ve üzerinde, %80'inde invazyon derinliği %50 ve üzerinde, %60'ı Silva patern C ve %50'sinde TTS-3 saptanmıştır.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada tedavi yaklaşımı ve prognozu belirlemede yardımcı olması amacıyla Silva paterni ile ilgili, genel sağkalımlarının benzer olduğu görülen grupları bir araya getiren, bir risk sınıflaması oluşturulmuştur (4). Bu sınıflamaya göre patern A vakalar ve LVİ olmayan patern B vakalar “düşük riskli”, LVİ olan patern B vakalar ve tüm patern C vakalar “yüksek riskli” olarak kabul edilmiştir (4). Vakaları bu sınıflamayı kullanarak gruplayan ve Silva patern sınıflaması ile moleküler patogenezi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada bazı moleküler olayların tümörün invazyon özellikleri ve agresif gidiş ile ilişkili olduğu saptanmıştır (52). PIK3CA, ERBB2 ve ATRX mutasyonları hemen sadece yüksek riskli grupta görülürken, ATRX mutasyonu yalnızca patern C vakalarda saptanmıştır (52). Düşük riskli grupta ise KRAS mutasyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52).

Bizim çalışmamızda vakalarımızın %12'si patern A, %22'si patern B ve %64'ü patern C idi. Bu sınıflama sistemine göre tedavi modaliteleri düzenlenirse ESA'lı hastaların yaklaşık %12'si radikal histerektomiden ve yaklaşık %26'sı (Patern A ve LVİ (-) Patern B vakalar) lenfadenektomi ve morbiditelerinden korunmuş olacaktır. Bu nedenle belki de ileride FIGO evrelemesinde yapılacak değişikliklere ve klinik tedavi algoritmalarına Silva patern sistemini de eklemek gündeme gelecektir.

Tüm bu çalışmalar ve araştırmalar sonucunda günümüzde endoservikal küretaj ve küçük biyopsi materyalleri dışında ESA saptanan tüm materyallerde Silva paternin patoji raporunda belirtilmesi önerilmektedir (46). Birden fazla patern varlığı durumunda en yüksek paternin raporda belirtilmesi gereklidir (46). Bu şekilde raporlandığında klinisyen daha doğru bir tedavi modalitesi belirleyebilecektir (46). Burada patoloğlara düşen diğer bir görev ise patern A ve B tümörlerde lenfatik invazyon varlığının çok detaylı incelenmesi ve patern A tümörlerde tümör tabanında olası küçük bir destrüktif invazyon odağının saptanabilmesi amacıyla seri kesitlerin yapılmasıdır (46).

Çalışmamızın diğer bir kısmı olan tümör tomurcuklanması ve tümör hücre kümelerinin boyutuna dayanarak yapılan histopatolojik dereceleme sisteminin akciğer,

özofagus, larinks/hipofarinks ve oral kavite dahil olmak üzere birçok bölge SCC hastalarında prognostik olarak yararlı olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (6). Serviksin SCC'lerinde yapılan çalışmalarda da bu sistemin klasik histopatolojik derecelendirme sisteminden daha güçlü prognostik belirteç olduğu saptanmıştır (17). Son yıllarda tümör tomurcuklanma skorunu ESA'lı hastalarda değerlendiren çalışmalar da yayınlanmış ve bu çalışmalarda tümör tomurcuklanma skoru ile Silva patern sistemi arasındaki ilişki araştırılmıştır (6,16). Çalışmalardan birinde (16) araştırmacılar tümör tomurcuklanmasını değerlendirirken 1-5 hücreli grupları tomurcuk olarak kabul edip tomurcuklanmanın en yoğun izlendiği alanda 10BBA'da tomurcuk sayısı <15 ise düşük tomurcuk sayısı ve ≥15 ise yüksek tomurcuk sayısı olarak kabul etmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yüksek tomurcuk sayısı FIGO derece III, Silva patern C, lenf nodu metastazı, ileri evre tümör ve tümör boyutu (>2 cm) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (16). Ayrıca çok değişkenli analizlerde tümör tomurcuklanması bağımsız bir prognostik parametre olmasa da nüks, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (16).

Biz çalışmamızda vakalarımızı endoservikal adenokarsinomlarda yapılmış bir çalışmada (6) dizayn edilen tümör tomurcuklanması skora sistemine göre değerlendirdik. Bu çalışmada en yoğun tümör tomurcuklanmasına ait alanda yapılan değerlendirmede tümör tomurcuklanması ve hücre kümesi büyüklüğüne verilen puanlar toplanarak oluşturulan yeni bir skora sistemi kullanılmıştı (6). Biz de vakalarımızı bu skora sistemine göre TTS-1, TTS-2 ve TTS-3 olmak üzere 3 grupta sınıfladık. Skora sistemi ile ilgili detaylı bilgi gereç ve yöntem bölümünde belirtilmiştir. Vakalarımızın 11'i TTS-1, 19'u TTS-2 ve 20'si TTS-3 olarak sınıflandı. Literatürle uyumlu olarak Silva patern, tümör boyutu, FIGO derecesi, FIGO evre, invazyon derinliği, lenfatik invazyon ile tümör tomurcuklanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu nedenle tümör tomurcuklanma durumunu tespit etmekte kullandığımız bu yeni skora sisteminin histolojik bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini ön görüyoruz. Fakat bu sistemin kullanılabilirlik ve patologlar arası uyum açısından yeni çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca tümör tomurcuklanması değerlendirilmesinde H&E slaytlarda en yoğun izlenen alan seçildikten sonra İHK'sal

sitokeratinler ile tek hücre şeklindeki tomurcuklanmalar belirginleştirilip değerlendirme kolaylaştırılabilir ve bu sayede patoloğlar arası uyum artırılabilir (16). Literatürde yapılmış diğler çalışmaların aksine bizim çalışmamızda tümör tomurcuklanmasının genel sağıkalımla anlamlı ilişkisi saptanamadı. Bu durum çalışmamızın tek merkezli çalışma olması sebebiyle vaka sayımızın az olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda literatürden farklı olarak gerek sağıkalım ve nüks gerekse bazı prognostik parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık. Bunun nedeninin çalışmamızdaki bazı limitasyonlar olduğun düşünüyöruz. Öncelikle çalışmamızın tek merkezli olması, ESA'ların nispeten daha az görölmesi nedeniyle hasta sayımızın sınırlılığı, retrospektif olması ve arşiv ulaşılabilirliğı ile ilgili sorunlardır. Ayrıca klinik takip sürelerimiz nispeten kısaydı ve bazı hastalar da takipsizlik nedeniyle çalışmadan dışlanmak zorunda kaldı. Bu durumlar da istatistiksel çalışmalarımızda bazı farklılıkları önemsiz kıldı.

6. SONUÇLAR

- Patern bazlı sınıflama olan Silva sistemi, HPV-a ESA'ların prognozunu belirleyen bir yöntemdir ve tekrarlanabilirliği gösterilmiştir.
- Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da patern A vakaların genel sağkalım oranının patern B ve C vakalardan daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca patern A ve B vakaların patern C'lere göre daha erken evrede ve daha düşük FIGO derecesinde olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.
- Boyut ve stromal invazyon derinliğinden bağımsız olarak tümörün morfolojik özelliklerini analiz ederek oluşan bir sınıflamadır ve daha doğru kişiselleştirilmiş tedavilerin verilmesine yardımcı olacağından tedavi algoritmalarına dahil edilmesi önerilmektedir.
- Hasta prognozunu daha iyi tahmin edebilir ve hastaların büyük bir kısmında lenfadenektomi ve komplikasyonlarının önlenmesini sağlar. Özellikle genç hastalarda histerektomi yerine konservatif tedavinin uygulanabilmesine olanak verir.
- Silva patern sınıflaması prognoz ile güçlü ilişkisi nedeniyle evrelemede kullanılabilir bir kriter olabilir.
- Bu patern bazlı sistem sayesinde, patoloğlar için ayırıcı tanının zor ve uyumun düşük olduğu, AIS ve erken invaziv ESA ayırımının önemi ortadan kalkmaktadır.
- HPV-a müsinöz tip ESA, HPV-i ESA ve adenoskuamöz karsinomlarda kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- TTS yüksek olan vakaların daha yüksek FIGO derecesinde ve daha ileri evrede olduğu görüldü, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

- Tümör boyutu büyüklüğü, invazyon derinliği artışı, ve Lİ sıklığı ile tümör tomurcuklanma skorunun da arttığı görüldü ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- TTS ile Silva paternler arsında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu. Yüksek TTS, Silva patern C ile ilişkiliydi.
- Tümör tomurcuklanma skoru daha fazla çalışma ile araŐtırılırsa gelecekte prognostik gösterge olarak kullanılabilir ve tedavi kararında yardımcı olabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49.
2. Soslow RA, Herrington CS, Ordi J, Bray F. Chapter 9: Tumours of the uterine cervix. In: WHO classification of tumours editorial board. Female genital tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. p. 335-449.
3. Hodgson A, Park KJ. Cervical adenocarcinomas: A heterogeneous group of tumors with variable etiologies and clinical outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Jan 1;143(1):34-46.
4. Stolnicu S, Hoang L, Almadani N, De Brot L, Baiocchi G, Bovolim G, et al. Clinical correlation of lymphovascular invasion and silva pattern of invasion in early-stage endocervical adenocarcinoma: proposed binary silva classification system. *Pathol*. 2022 Aug 1;54(5):548-54.
5. Stolnicu S, Hoang L, Chiu D, Hanco-Bauer O, Terinte C, Pesci A, et al. Clinical outcomes of HPV-associated and unassociated endocervical adenocarcinomas categorized by the international endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC). *Am J Surg Pathol*. 2019 Apr;43(4):466-474.
6. Shi H, Ye L, Lu W, Lu B. Grading of endocervical adenocarcinoma: A novel prognostic system based on tumor budding and cell cluster size. *Mod Pathol*. 2022 Apr 1;35(4):524-32.
7. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC) a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. *Am J Surg Pathol*. 2018 Feb;42(2):214-226.

8. Bulutay P, Haberal N, Özen Ö, Erdem Ö, Zeren EH, Kulac İ, et al. Reproducibility of morphologic parameters of the international endocervical adenocarcinoma criteria and classification system and correlation with clinicopathologic parameters: A multi-institutional study. *Int J Gynecol Pathol*. 2022 Sep 1;41(5):447-58.
9. Byun JM, Cho HJ, Park HY, Kim YN, Lee KB, Sung MS, et al. Clinical significance of the pattern-based classification in endocervical adenocarcinoma, usual and variants. *Int J Clin Oncol*. 2019 Oct 1;24(10):1264-72.
10. Li X, Pang S, Shen Y, Qu P. Using silva pattern system to predict prognosis and plan treatment of invasive endocervical adenocarcinoma: A single-center retrospective analysis. *BMC Womens Health*. 2022 Dec 2;22(1):488.
11. De Vivar AD, Roma AA, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: Proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: A multi-institutional study. *Int J Gynecol Pathol*. 2013 Nov;32(6):592-601.
12. Zeng C, Wu J ke, Lu X. Clinicopathological features and immunophenotype of silva pattern system in endocervical adenocarcinoma. *Int J Exp Pathol*. 2023 Jun 1;104(3):140-50.
13. Wang W, Song G, Lin J, Zheng X, Wang Y, Liu Y, et al. Study of the revisited, revised, and expanded silva pattern system for chinese endocervical adenocarcinoma patients. *Hum Pathol*. 2019 Feb 1;84:35-43.
14. Rutgers JK, Roma AA, Park KJ, Zaino RJ, Johnson A, Alvarado I, et al. Pattern classification of endocervical adenocarcinoma: Reproducibility and review of criteria. *Mod Pathol*. 2016 Sep;29(9):1083-94.
15. Roma AA, Diaz De Vivar A, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma a new pattern-based classification system with important clinical significance. *Am J Surg Pathol*. 2015 May;39(5):667-72.

16. Satabongkoch N, Khunamornpong S, Pongsuvareeyakul T, Settakorn J, Sukpan K, Soongkhaw A, et al. Prognostic value of tumor budding in early-stage cervical adenocarcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Jun 25;18(6):1717-22.
17. Jesinghaus M, Strehl J, Boxberg M, Brühl F, Wenzel A, Konukiewitz B, et al. Introducing a novel highly prognostic grading scheme based on tumour budding and cell nest size for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *J Pathol Clin Res*. 2018 Apr;4(2):93-102.
18. Zare SY, Aisagbonhi O, Hasteh F, Fadare O. Independent Validation of tumor budding activity and cell nest size as determinants of patient outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol*. 2020 Sep;44(9):1151-60.
19. Moncada-Madrado M, Rodríguez Valero C. Embryology, uterus. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
20. Sadler TW. Langman's medical embryology. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
21. Kristen A. Atkins. Chapter 40: Normal histology of the uterus and fallopian tubes. In: Histology for pathologists. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2020. p. 2473-2571.
22. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Oct;155(Suppl 1):28-44.
23. Fujiwara K, Monk B, Devouassoux-Shisheboran M. Adenocarcinoma of the uterine cervix: why is it different?. *Curr Oncol Rep*. 2014 Dec;16(12):416.
24. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's pathology of the female genital tract. 7th ed. Switzerland: Springer Nature; 2019. p. 239-374.
25. Stolnicu S, Park KJ, Kiyokawa T, Oliva E, McCluggage WG, Soslow RA. Tumor typing of endocervical adenocarcinoma: Contemporary review and recommendations from the international society of gynecological pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2021 Mar 1;40(Suppl 1):S75-91.

26. Stolnicu S, McCluggage WG. The evolving spectrum of endocervical adenocarcinoma in situ (AIS). *Virchows Arch*. 2020 Apr;476(4):485-6.
27. Andersen ES, Arffmann E. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: A clinico-pathologic study of 36 cases. *Gynecol Oncol*. 1989 Oct;35(1):1-7.
28. Talia KL, Stewart CJR, Howitt BE, Nucci MR, McCluggage WG. HPV-negative gastric type adenocarcinoma in situ of the cervix a spectrum of rare lesions exhibiting gastric and intestinal differentiation. *Am J Surg Pathol*. 2017 Aug;41(8):1023-33.
29. Parra-Herran C, Malpica A, Oliva E, Zannoni GF, Ramirez PT, Rabban JT. Endocervical adenocarcinoma, gross examination, and processing, including intraoperative evaluation: Recommendations from the international society of gynecological pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2021 Mar 1;40(Suppl 1):S24-47.
30. Patoloji Dernekleri Federasyonu Jinekopatoloji Çalışma Grubu. Jinekolojik Spesmenlerin Değerlendirilmesi, Örneklenmesi Ve Rapor Edilmesi Standartları Rehberi. <https://www.turkpath.org.tr/files/jinekopatoloji.pdf>
31. Krishnamurti UG, Crothers BA, Birdsong GG, Klepeis V, Movahedi-Lankarani S, Otis CN. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Uterine Cervix. College of American Pathologists. 2023. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
32. Wada T, Ohishi Y, Kaku T, Aman M, Imamura H, Yasutake N, et al. endocervical adenocarcinoma with morphologic features of both usual and gastric types: Clinicopathologic and immunohistochemical analyses and high-risk HPV detection by in situ hybridization. *Am J Surg Pathol*. 2017 May;41(5):696-705.
33. Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V, Jotwani AR, Patel P, Pike MC, et al. Gastric-type endocervical adenocarcinoma: An aggressive tumor with unusual metastatic patterns and poor prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2015 Nov;39(11):1449-57.
34. Carleton C, Hoang L, Sah S, Kiyokawa T, Karamurzin YS, Talia KL, et al. A detailed immunohistochemical analysis of a large series of cervical and vaginal gastric-type adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2016 May;40(5):636-44.

35. Houghton O, Jamison J, Wilson R, Carson J, McCluggage WG. P16 immunoreactivity in unusual types of cervical adenocarcinoma does not reflect human papillomavirus infection. *Histopathology*. 2010 Sep;57(3):342–50.
36. Park KJ, Kiyokawa T, Soslow RA, Lamb CA, Oliva E, Zivanovic O, et al. Unusual endocervical adenocarcinomas: An immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. *Am J Surg Pathol*. 2011 May;35(5):633-46.
37. Clement PB, Young RH, Keh P, Ostör AG, Scully RE. Malignant mesonephric neoplasms of the uterine cervix. A report of eight cases, including four with a malignant spindle cell component. *Am J Surg Pathol*. 1995 Oct;19(10):1158–71.
38. Glaze S, Duan Q, Sar A, Lee S, Köbel M, Park E, et al. FIGO stage is the strongest prognostic factor in adenocarcinoma of the uterine cervix. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Sep;41(9):1318-24.
39. Dietl AK, Beckmann MW, Aumann K. Villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Aug;304(2):317-27.
40. Alvarado-Cabrero I, Roma AA, Park KJ, Rutgers JKL, Silva EG. Factors predicting pelvic lymph node metastasis, relapse, and disease outcome in pattern C endocervical adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2017 Sep;36(5):476-85.
41. Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Mar;135:103-14.
42. Talia KL, Oliva E, Rabban JT, Singh N, Stolnicu S, McCluggage WG. Grading of endocervical adenocarcinomas: Review of the literature and recommendations from the international society of gynecological pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2021 Mar 1;40(Suppl 1):S66-74.
43. Park KJ, Roma A, Singh N, Gilks CB, Oliva E, Abu-Rustum N, et al. Tumor staging of endocervical adenocarcinoma: Recommendations from the international society

- of gynecological pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2021 Mar 1;40(Suppl 1):S92-101.
44. Li Y, Jia M, Cao L, Yu J, Gao H, Sun PL. Silva cumulative score and its relationship with prognosis in endocervical adenocarcinoma. *MC Cancer*. 2022 Nov 14;22(1):1172.
 45. Roma AA, Diaz De Vivar A, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma a new pattern-based classification system with important clinical significance. *Am J Surg Pathol*. 2015 May;39(5):667-72.
 46. Roma AA, Mistretta TA, De Vivar AD, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, et al. New pattern-based personalized risk stratification system for endocervical adenocarcinoma with important clinical implications and surgical outcome. *Gynecol Oncol*. 2016 Apr 1;141(1):36-42.
 47. Park KJ. Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification. *Histopathology*. 2020 Jan;76(1):112-27.
 48. Poynor EA, Marshall D, Sonoda Y, Slomovitz BM, Barakat RR, Soslow RA. Clinicopathologic features of early adenocarcinoma of the cervix initially managed with cervical conization. *Gynecol Oncol*. 2006 Dec;103(3):960-5.
 49. Ceballos KM, Shaw D, Daya D. Microinvasive cervical adenocarcinoma (FIGO stage 1A tumors): Results of surgical staging and outcome analysis. *Am J Surg Pathol*. 2006 Mar;30(3):370-4.
 50. Feinberg J, Hodgson A, Abu-Rustum NR, Kara LR, Roche L, Park KJ. Clinical, morphologic, and molecular features associated with ovarian metastases from pattern a endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2022 Apr 1;46(4):509-18.
 51. Bean SM, Kurtycz DF, Colgan TJ. Recent developments in defining microinvasive and early invasive carcinoma of the uterine cervix. *J Low Genit Tract Dis*. 2011 Apr;15(2):146-57.

52. Sharma AE, Hodgson AJ, Howitt BE, Olkhov-Mitsel E, Djordevic B, Park KJ, et al. Molecular correlates of invasion pattern in HPV-associated endocervical adenocarcinoma: Emergence of two distinct risk-stratified tiers. *Histopathology*. 2023 Jun;82(7):1067-78.

