



Konu Yazarı

Yard. Doç. Dr. H. Mete TANIR

Prof. Dr. Hikmet HASSA

Yazışma adresi

Osmangazi Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve

Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir

Endometriyal Hiperplazilerde Tanı ve Tedavi Yönetimi

Endometriyal hiperplazi (EH), uterus kavitesini döşeyen endometriyal bez ve stromal yapıların hiperplastik değişiklikleri ile karakterize patolojik bir durumdur. Önemi, endometriyum kanseri için öncül lezyon olabilmesidir. Klinik olarak ciddi hiperplaziler, progesteron (P) etkisi yokluğunda, uzun süre östrojen (E) uyarısı sonucu oluşan proliferatif endometriyum zemininde gelişir. Klinik önemi: anormal uterin kanama, anovülatuar siklus düzeni, E üreten over tümörü (granülosa hücreli tümör ile birlitlik durumu, hormon tedavisine sekonder gelişimi (ERT), endometriyum kanserine öncül lezyon olabilmesi (prekanseröz) ve, myoma uteri ve endometriyal polip ile beraber görülebmesidir. Etiyolojisinde, anovülasyon, RT tedavisi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, obesite ve E salgılayan tümörler yer almaktadır (Tablo I). Tablo I’de de görüldüğü gibi, EH, her yaşta görülebilen bir patolojidir. Bunun yanında, postmenopozal dönemde yalnızca E kullanıldığı durumlarda, PEPI çalışmasına (1997) göre, bir sene yalnızca 0.625 mg konjüge E ile %20; 3 senelik kullanımda ise %30 oranında EH sıklığında artış tespit edilmiştir. Bunun yanında meme kanseri sonrası kullanılan selekif E reseptör agonisti olan tamoksifen, subendometriyal mikro- ve makrokistlere, endometriyal polip ve EH’e neden olmaktadır. Obesite durumunda, periferik aromatisasyon etkisi ile, EH gelişebilmektedir.

Tablo I: Endometriyal hiperplazi etiyojisi: Anovülasyon

• Perimenarşiyal dönem
• Perimenopozal dönem
• Polikistik over sendomu (PKOS)
• İnfertilite
ERT tedavisi
Tamoksifen
Diabetes mellitus, hipertansiyon
Obesite
E salgılayan over tümörleri

Diyabetes mellitus hipertansiyon ilişkisi de, obesite ile yakın ilişkili olup, EH ile yakın birlitlik içinde. PKOS’ta, karşılanmamış E etkisi ile, uzun dönemde EH gelişebilmektedir.

Günümüzde kabul edilen, EH histopatolojik sınıflandırılması (ISGP 1984) Tablo II’de görülmektedir.

Bu sınıflandırmada esas olan, hücrelerde atipi yanında, endometriyal bezlerinin yapısal durumudur. Devamlılık hipotezine göre, bir hücre normal yapısından, E etkisi ile, atipik hiperplazi ve sonrasında kanser hücresine dönebilir. Bunun yanında, EH’lerin hepsi prekanseröz değildir. Bazılarında prekanseröz bir seyir olabileceğinden, iki hücre teorisine geliştirilmiştir. Buna göre, E etkisi ile oluşan EH prekanseröz değildir ve ‘endometriyal hiperplazi’ olarak sınıflandırılır. Fakat, prekanseröz grup, endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN) olarak değerlendirilmektedir.

Tablo II’de de görüldüğü gibi, hücresel atipi ve bezlerdeki arşitektürel düzensizlik ilerledikçe, kansere gidiş hızında da artış olmaktadır. Genel olarak, endometriyal hiperplazi %18-20 oranında değişmeden kalmakta ya da %74-80 oranında regrese olmaktadır. Atipisiz hiperplazide karsinoma geçiş süreci (devamlılık hipotezi) ortalama 10 yıl iken, atipili hiperplazide bu süre ortalama 4 yıldır.

Hiperplazi süreci, genellikle diffüz olabileceği gibi, fokal olarak da görülmektedir. Son yıllarda sitogenetik alanında olan gelişmelere paralel olarak, endometriyal proliferasyonlar: a) poliklonal olarak anormal çevreye cevap olarak gelişerek, prekanseröz olmanın özellikle hiperplazi olarak adlandırılır veya b) monoklonal olarak gelişen EH’lerde karsinom progresyonu riski yüksek olduğu için, EIN olarak sınıflandırılmaktadır. DNA mikrospektrofometri ve in vitro histoaudioradyografik yöntemlerle, hücrelerde, diploid/anöploid tayini (proliferatif aktivite, uzamış S1 fazı) yapılmaktadır. Bunun yanında en küçük nükleer aksinin standard deviasyonu, gland dış yüzey dansitesi, hacim yüzde stromanın skorlandığı D-skoru (0.2) nin

Tablo 2: Endometrial hiperplazilerde ISGP* sınıflaması (* International Society of Gynecological Pathologists, 1984)

Tanı	Sitolojik atipi	Yapısal düzen	Kansere dönüş
Basit EH	-	regüler	%1
Kompleks EH	-	irregüler	%3
Basit atipili EH	+	regüler	%8
Kompleks atipili	+	irregüler	%29

atipi: stratifikasyon, polarite kaybı, artmış nükleus/sitoplazma oranı, pleomorfizm, anizositoz
hiperkromazi, belirgin nükleolus, artmış mitotik aktivite
yapısal irregülarite: bezlerde sırtı sıra dizilim, bezler arada stromal alanların olmaması, azalmış, stromal/bez oranı, epitelyal stratifikasyon

üstü), EH'lerde, kansere gidişi veya beraberinde kanser olma riskini daha iyi belirleyebilmektedir. Bunun yanında, endometriyal örneklerde, azalmış adezyon molekül ekspresyonu yanında artmış sekretuar vimentin ve glikoprotein CD44 veya p53 mutasyonu gösteren olgularda, genomik hata oranının daha fazla olduğu, bu ve geri dönüşümünün olmadığı belirtilmektedir. Özellikle, karşılanmamış E ile EH birlikteliği dışında, spontan oluşan EH'lerde genomik hata oranı ve hücre durumu daha belirgin olmaktadır. Fakat, klonalite birçok laboratuarda spesimenlere rutin olarak uygulanmamaktadır. Bunun yanında, EIN'in tanısal kriterleri henüz ortaya konmamıştır. Gelecekte molekülergenetik verilerinin hiperplaziler ve EIN'nin klasifikasyonunda rol oynayacağı düşünülebilir. Şu anda, öne sürülen hiperplazi-EIN klasifikasyonu sistemi klinik pratikte önerilmemektedir. EH ayırıcı tanısında dikkat etmemiz gereken patolojiler şunlardır:

1. **Disordered proliferatif faz**

Fokal bir lezyondur. Normal proliferatif bezler arasında fokal olarak yer alan irregüler şekilli ve genişlemiş glandlarla karakterizedir. Gland/stroma oranı 1:1 veya 2:1 aşmaz.

2. **Hiperplastik endometriyal polip**

Dens bir fibröz stroma içinde, basit ve kompleks hiperplazi alanları içerebilir.

3. **Kistik atrofi**

Endometriyal bezler dilate ve tek sıradır. Genellikle yassılaştırmış epitel ile döşelidir ve mitotik aktivite yoktur.

4. **Atipik polipoid leiomyoma**

Değişken arşitektürel kompleksite ve bir miktar atipi içeren bezlerden oluşur. Skuamöz morul şeklinde skuamöz diferansiyasyon sıktır.

İyi diferansiye endometriyal karsinoma ile hiperplazi ayırımı bazen zor olabilmektedir. Ama ayırımında; a) desmoplastik stroma içinde glandların irregüler infiltrasyonu, b) Confluent, kribriform patern gösteren ve bezlerin birbiri içine girmesiyle labirent yapı ve, c) yaygın papiller, bazen de villoglandüler patern, karsinom tanısı açısından patoloğa yol gösterici olmaktadır.

TANI VE KLİNİK YÖNETİM

EH'de, hazırlayıcı risk faktörlerinin ve semptomların değerlendirilmesi önem kazanır. Anormal uterin kanama (menometroraji, metroraji veya hipermenore) belirgin semptomdur. Servikovajinal sitoloji tanıda yetersiz kalmaktadır. Yine de, pap smearde, yalnız başına histiosit görülmesi veya postmenopozal dönemde, smear'de, fagosite akut enflamatuar hücre içeren histiosit ve normal endometriyum hücre varlığı, EH veya endometriyal karsinoma olasılığını 3-4 kat artırmaktadır. Transvajinal USG ile postmenopozal kadınlarda çift yaprak endometriyum kalınlığının 5 mm ve üstü ölçümü, endometriyal hiperplazi açısından uyarıcı bir bulgudur.

Premenopozal olgularda ise, endometriyal kalınlık eşik değeri 8-10 mm ve üstüdür. Endometriyal uzunluk ölçümü yanında, endometriyal paternin değişmesi veya endometriyal kavitede sıvı birikimi tanıda yardımcı olabilir. Tanıdaki **altın standard**, endometriyal doku örneklemesidir. Örnekleme dilatasyon ve küretaj (D&C, yanlış negatiflik hızı %60) veya 4-kadran endometriyal biyopsi (yanlış negatiflik hızı %10-15) ile konulur. Bunun yanında, direkt olarak, histeroskopik yolla, endometriyumu gözleyerek, biyopsi yapılabilir. Endometriyal doku örneklerinde, atipik hiperplazi saptanan olgularda, sonradan yapılan histerektomi spesimenlerinde %25 oranında iyi diferansiye olmuş endometriyal karsinomuna rastlanılmıştır. Tedavide, risk faktörleri, bulgu ve semptomlar yanında, olgunun yaşı, EH'nin histopatolojik tipi, fertilitate isteği, genel sağlık durumu, yandaş pelvik patolojilerin (myoma uteri, polip) varlığı, gözönüne alınmalıdır.

Tedavi:

1. Medikal (Progesterinler, kombine oral kontraseptifler, danazol, GnRH analogları)
2. Cerrahi (D&C, histerektomi, histeroskopik endometriyal ablasyon veya endometriyal rezeksiyon) olarak gruplandırılır.

Tedavide esas amaç, hiperplastik değişiklikleri düzelterek, etkinliği yüksek tedavilerle önlemek olmalıdır. Bunun yanında, kişiye özgü tedavi temel alınmalıdır. Anemi durumunda, Fe preparatları ile destekleyici tedavi başlanmalıdır. Tedavide kullanılan progesterinler (P), E reseptörlerini bloke ederek, E'nin hücre nükleusu üzerinde transkripsiyon etkisini bloke ederek (antimitotik etki) veya, E'nin doku düzeyinde inaktivasyonunu (17 β OH

steroid dehidrogenaz veya sulfotransferaz induksiyonu) ile etki gösterirler. Hormonal tedavi seçenekleri Tablo 4'de özetlenmiştir. Karşılanmamış E açısından, ideal siklik progesteron kullanımı, adetini **14 günlük** kullanım olmalıdır. Bu nedenle adetini son 14 günü tedaviye eklenmelidir.

Tablo 4: EH'de Hormonal tedavi seçenekleri

<ul style="list-style-type: none"> • Dimesthisterone 75 mg 7gün, po, 6 hafta süre ile • Megestrol asetat 20-40 mg/gün, po, 8 hafta süre ile veya, 500 mg/gün haftada 2 kez; 160-320 mg/gün (yüksek doz) 3-6 ay süre ile, • Medroksi progesteron asetat (MPA) 10-20 mg/gün veya 1 gr/hafta depot MPA im 3 aylık dönem • Kombine oral kontraseptifler (KOK) • Goserelin 3.6 mg/ay, 6 ay süre ile • L-norgestrel içeren RIA 1 yıl süre ile, • Levonorgestrel içeren RIA (Mirena) 3 yıl süre ile, • Danazol 200-400 mg/gün, 6 ay süre ile

EH tedavisi, hastanın bulunduğu yaş ve fertilité durumuna göre şu şekilde planlanabilir:

A. Genç kızlık döneminde

3-6 ay süre le KOK veya siklik progesteron başlanır. Tedavi sonunda, gerekirse, himenotomi ile endometriyal biyopsi planlanabilir.

B. Doğurganlık döneminde

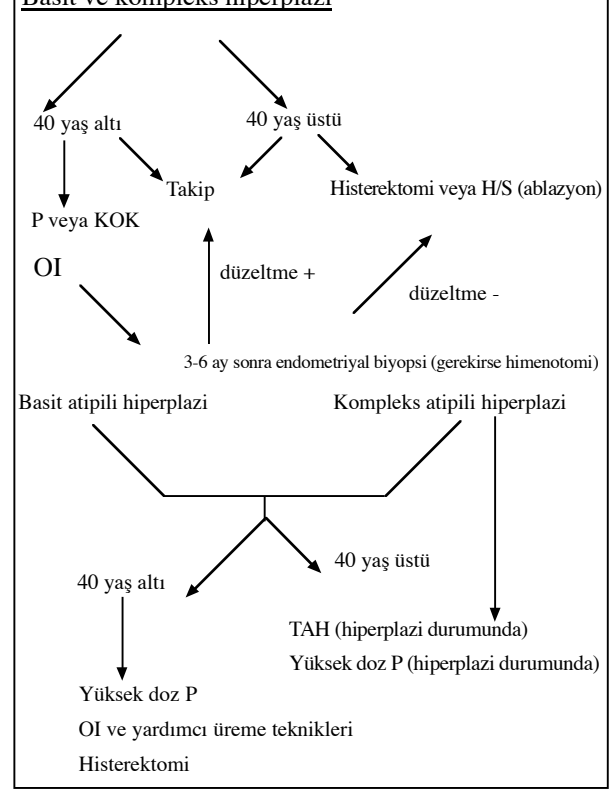
Fertilité isteği olmayan olgularda, siklik progesterin veya KOK kullanımı 3-6 ay süre ile verilebilir. Fertilité isteği olanlarda, hemen ovülasyon induksiyonu veya 1 veya 2 siklus KOK veya siklik progesterin kullanılabilir. Özellikle PKOS'u olan infertil, çocuk isteği olan, genç yaş (<30 yaş) kronik hiperandrojenik anovülasyon olgularında, endometriyal biyopsi tanısı iyi diferansiyel karsinom durumunda bile, çok seçici olarak, kısa süreli (<3ay) yüksek doz P; takiben yapılan endometriyal biyopsi normal gelirse, ovülasyon induksiyonu (OI) denenebilir. Bu konuda hekim tecrübeleri rapor edilmiştir.

C. Perimenopozal ve postmenopozal dönemde

45 yaş üstünde TAH + BSO yapılır. Dört-kadran endometriyal biyopsi de **kanser alanı yoksa**, operasyon morbiditesini azaltılması ve anormal uterin kanamanın kesin tanısı için, histerektomi istenmeyen, çocuk istemi olmayan olgularda, histeroskopi (H/S) ve histeroskopik endometriyal ablasyon tedavisi düşünülebilir. Özellikle, çocuk isteği olan <30 yaş altı olgularda, atipik kompleks

atipi varlığında, yüksek doz progesterinler denenerek, patoloji düzeltilebilir ve olgunun çocuk sayısını tamamlaması istenebilir. Postmenopozal dönemde ise, tedavi TAH+BSO şeklinde olmalıdır. EH tipine göre olan

bir başka tedavi algoritması aşağıdaki gibidir:



SONUÇ

Endometriyal hiperplazi, her yaşta görülen bir patolojidir. Altta yatan nedene ve olgunun özelliklerine uygun bir tedavinin kişileştirilerek başlanması önemlidir.

Son zamanlarda, moleküler genetik alanında, EH hücre davranışı ve tipi üzerine yapılan çalışmalar, mevcut EH sınıflamasına, ilerki yıllarda, katkıda bulunacaktır. Tedavide, her endometriyal hiperplazi histerektomi nedeni değildir. **'Tipta hastalık yok, hasta vardır'** prensibi içinde, olgunun özelliklerine özgü, doğru ve takipli bir tedavi esas yaklaşım olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Baak JPA, Orbo A, van Diest PJ et al. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of

- endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2001;25(7):930-935.
2. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris PJ. The behaviour of endometrial hyperplasia. A long-term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-412.
 3. Maia H, Maltez A, Athayde C, Coelho G, Coutinho E. P53 expression in spontaneous and estradiol induced endometrial hyperplasia during menopause. *Maturitas* 2003;44:175-180.
 4. Sun H, Eromoto T, Shroyer KR et al. Clonal analysis and mutations in the PTEN and the K-ras genes in endometrial carcinoma. *Diagn Mol Pathol* 2002;11(4):204-211.
 5. Nguyen TN, Bordeau JL, Ferenczy A, Franco EL. Clinical significance of histiocytes in the detection of endometrial carcinoma and hyperplasia. *Diagn Cytopathol* 1998;19:89-93.
 6. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000;76 (3):287-290.