

ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİLERDE TANI VE TEDAVİ

Dr. Kazım GEZGİNÇ*, Dr. Çetin ÇELİK**

ÖZET

Endometrial hiperplaziler anormal uterus kanamalarına sebep olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonrası oluşabilmeleri ve endometriyal kanserlerle birlikte veya prekanseröz bir lezyon olarak endometriyal kanser öncesinde görülebilmeleri nedeniyle klinik açıdan oldukça önemli patolojilerdir.

Tanıda servikovajinal ve endometrial sitolojiler genellikle yetersiz kalır. Endometrial hiperplazilerin tanısında altın standart endometrial doku örneklemesidir. Postmenapozal kadınlarda transvajinal ultrasonografide çift yaprak endometrium kalınlığının 5mm ve üstü olduğu durumlarda endometrial biopsi yapılması tarama için kullanılabilir. Premenapozal olgularda ise, endometriyal kalınlık eşik değeri 8-10mm ve üstüdür.

Tedavi planlanırken hastaların yaşı, histolojik tip, reproduktif durum göz önünde bulundurularak tedavi şeması kişiselleştirilmelidir. Tedavi şekilleri medikal ve cerrahi olmak üzere 2 şekilde incelenebilir. Medikal tedavide progesteron, kombine oral kontraseptifler, danazol, GnRH analogları kullanılırken, cerrahi tedavide D&C, histerektomi, histeroskopik endometrial ablasyon veya endometrial rezeksiyon kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Endometrial hiperplazi, tanı, tedavi.

ABSTRACT

Endometrial hyperplasia is an important clinical pathology because of causing abnormal uterine bleeding, has been seen by tumour which is secreting estrogen, after hormonal treatment and with endometrial cancer or before endometrial cancer as a precancerous lesion.

Cervicovaginal and endometrial cytology are insufficient in diagnosis. Endometrial tissue sampling is the gold standard in the diagnosis of endometrial hyperplasia. In postmenopausal woman in cases in which the endometrial thickness is 5 mm or above in the transvaginal ultrasonography; endometrial biopsy can be used for screening. In premenopausal woman the endometrial thickness threshold level is 8-10 mm or above.

The treatment can be planned by looking patient's age, histological type and reproductive condition. Treatment modalities can be examined in 2 ways; medical and surgical: In medical treatment progesterone, oral contraceptives, danazol and GnRH analogues are used. In surgical treatment D&C, hysterectomy, hysteroscopic endometrial ablation or endometrial resection can be used.

Key words: Endometrial hyperplasia, diagnosis, treatment.

Endometriyal hiperplazi endometriyal stroma ve bezlerin fizyolojik durumunun abartılı şekli ile karsinoma in situ arasında değişiklik gösteren biyolojik ve morfolojik farklılaşma spektrumunu yansıtır. Klinikte ciddi hiperplaziler sıklıkla progesteronla karşılanmamış endojen veya ekzojen östrojenik stimulyasyona bağlı olarak endometrial gland ve stromada oluşan morfolojik ve biyolojik değişiklikler sonucunda gelişir (1, 2).

Endometrial hiperplaziler anormal uterus kanamalarına sebep olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonrası oluşabilmeleri ve endometriyal kanserlerle birlikte veya prekanseröz bir lezyon olarak endometriyal kanser öncesinde görülebilmeleri nedeniyle klinik açıdan oldukça önemli patolojilerdir.

Geliş tarihi: 03/01/2006

Kabul tarihi: 29/03/2006

*Yrd. Doç. Dr. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İletişim: Dr. Kazım GEZGİNÇ

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı KONYA

Tel: (0 332) 270 79 79

Faks: (0 332) 223 61 84

E-posta: kazimgzgin@hotmail.com

Tablo 1—Endometriyal Hiperplazilerin Etiyolojisi: Anovülasyon.

- Perimenarşiyal Dönem
- Perimenapozal Dönem
- Polikistik Over Sendromu (PCOS)
- İnfertilite
- Östrojen Replasman Tedavisi
- Genetik
- Tamoksifen
- Diabetes Mellitus, hipertansiyon
- Obesite
- Östrojen Salgılayan Over Tümörleri

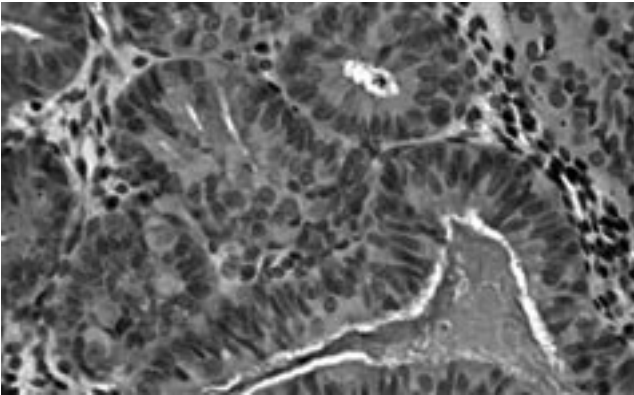
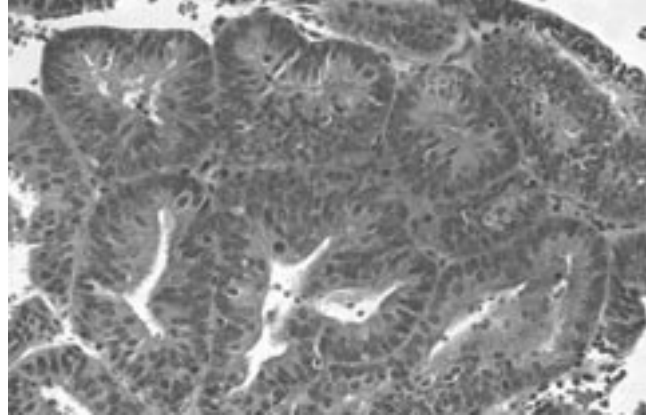
ENDOMETRİAL HİPERPLAZİNİN ETYOLOJİSİ

Endometriyal hiperplazilerin etiolojisinde anovülatuar siklulara bağlı değişiklikler en önemli yere sahiptir. Endometriyal hiperplazilerin diğer nedenleri Tablo 1’de sıralanmıştır (3).

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİDE PATOLOJİ

Endometrial hiperplazi hem endometrial bezin hem de stromanın proliferasyonu ile karakterizedir. Basit hiperplazide hem bez hem de stroma artışı ile endometriumun total hacminde bir artış vardır (Resim 1). Bezler genelde proliferatiftir, çok az bir kısmında bölgesel veya total sekretuar değişiklikler gözlemlenebilir. Stromada ekzojen östrojen kullanımı dışında desidual reaksiyon görülmez, endometrit bulgularına çok sık rastlanır. Bezler küçük, yuvarlak ve düzenlidir. Fokal kistik genişlemeler izlenir. Tomurcuklanmalar olabilir (4-8).

Kompleks hiperplazide sitolojik atipi olmadan yaygın glandüler yapısal atipi veya yoğunlaşma göz-

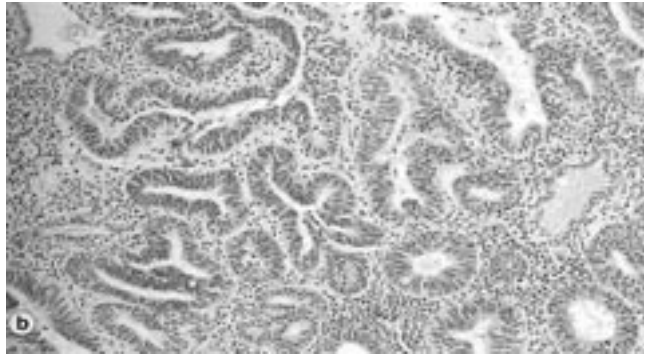
**Resim 1—Basit hiperplazi.****Resim 2—Kompleks hiperplazi.**

lenir (Resim 2). Eldiven parmağı, testere dişi, papiller görünüm, stromal bezlerde artış ve sırt sırta verme gözlenir (8).

Atipik hiperplazi yalnız endometriumun bezlerini ilgilendirir, tüm endometriumu hiçbir zaman tutmaz (Resim 3). Multifokal olabilir, aradaki endometrium alanları normal, atrofik veya hiperplazik olabilir. Bezlerde polarite kaybı ile birlikte gerçek katılaşma (stratifikasyon) vardır. Anizonükleoz, yoğunlaşma gösteren büyük ve düzensiz nükleuslar, büyük ve düzensiz nükleol, fokal geniş ve yoğun eozinofilik sitoplazma görülür (6-8).

Günümüzde endometriumun prekanseröz lezyonlarına bakış açısı değişmekte olup daha önceleri atipik endometrial hiperplazi olarak tanı alanların altında Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (EİN) olarak adlandırılmaları gerektiği ifade edilmektedir (9).

EİN, endometrium yüzey epitelini tutan noninvazif, sitolojik malign bir lezyon olarak bilinmektedir. EİN sıklıkla uterin seröz karsinomla birlikte görül-

**Resim 3—Atipik hiperplazi.**

Tablo 2—EİN oluşumu hakkında kanıtlanmış hipotezler.

- EİN normal dokulardan farklılaşır.
- EİN karsinom ile yalnız bazı ortaklıklar içerir.
- EİN teşhis edilebilir.
- EİN karsinoma için riski artırır.
- Karsinogenezis mekanizmaları EİN de birleşirler.
- EİN genotipini bir hayvanda uygulamak premalign lezyon oluşturur ve kanser riskini artırır.

mektedir ve bunun prekürsör lezyonu olabileceği belirtilmektedir (10). EİN adenokarsinomdan ve anovülyasyonda görülen endometrial hiperplazinin yaygın hormonal değişikliklerden farklılık göstermektedir. Endometrial prekanserler monoklonal büyümeleri ile anımsanabilen kolektif olarak tanımlanmış EİN dir (11). EİN oluşumu hakkında kanıtlanmış hipotezler Tablo 2’de incelenebilir (9,12,13).

PTEN geni (bir tümör süpressör genidir) endometriumda hormonal olarak regüle edilmektedir. Bu genin kaybı veya mutasyonları karsinogenesis olmaya yakın dönemde oluşur, ve bunun kaybıyla premalign, malign endometrial bezlerde kaybolur. Proliferatif endometriumda %1 oranında PTEN mutasyonuna rastlanmaktadır, EİN de %55, kanserde ise %83 oranında rastlanmaktadır (14,15,16).

ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİLERİN SINIFLAMASI

Günümüzde en rağbet gören sınıflandırma, 1984 yılında The International Society of Gynecological Pathologists (ISGP) tarafından yapılan ve sitolojik anormallikleri esas alan klasifikasyondur (Tablo 4) (17).

Endometrial hiperplazinin karsinoma ilerleme riski sitolojik atipinin varlığına ve ağırlığına bağlıdır. Kurman ve ark. (17) tedavi edilmemiş endometrial hiperplazisi olan ve ortalama 13.4 yıl takip edilmiş olan 170 hastanın endometrial küretaj sonuçları üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmaya göre karsinoma ilerleme oranı basit hiperplazili hastalarda %1, kompleks hiperplazili hastalarda %3, atipik basit hiperplazili hastalarda %8, atipik kompleks hiperplazili hasta-

Tablo 3—EİN'nin tanı kriterleri.

- (%) Stroma Hacmi (<55 %S) (VPS)
- Lezyon büyüklüğü (>1mm)
- Sitolojik Demarkasyon

Tablo 4—Endometrial Hiperplazilerde ISGP Sınıflaması ve Kanser Progresyon Oranları

Hiperplazi Tipleri	Kanser progresyonu (%)
Basit Hiperplazi	1
Kompleks Hiperplazi	3
Basit Atipili Hiperplazi	8
Kompleks Atipili Hiperplazi	29

larda %29 olarak tesbit edilmiştir (17). Hiperplazilerin çoğunun değişmeden kaldığı (%18) yada düzeldiği (%74) gözlenmiştir (18). Hiperplazinin kansere dönüşme potansiyelini yaş, altta yatan over hastalığı, endokrinopati, obesite ve ekzojen hormona maruz kalma etkilemektedir (19,20).

ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİLERDE TANI VE TARAMA

Endometrium kanserindeki risk faktörleri aynen endometrial hiperplazi gelişiminde de görülmektedir. Yani obesite, diyabet, kalp hastalığı gibi faktörler endometrial hiperplazili hastalarda da sık olarak görülmektedir.

Klinik olarak endometrial hiperplaziler anormal uterin kanamalarla (menometroraji, metroraji veya hipermenore) kendilerini gösterirler. Tanıda servikojenital ve endometrial sitolojiler genellikle yetersiz kalır. Ancak postmenapozal dönemdeki bayanlarda smearde histiosit varlığı, normal endometrial hücrelerin varlığı endometrial hiperplazi yönünden bir ip ucu olabilir.

Endometrial hiperplazilerin tanısında altın standart endometrial doku örneklemesidir. Örnekleme dilatasyon ve küretaj (D&C, yanlış negatiflik hızı %60) veya 4 kadran endometrial biopsi (yanlış negatiflik hızı %10-15) ile konulur (21).

Postmenapozal kadınlarda transvajinal ultrasonografide çift yaprak endometrium kalınlığının 5mm ve üstü olduğu durumlarda endometrial biopsi yapılması tarama için kullanılabilir. Premenapozal olgularda ise, endometrial kalınlık eşik değeri 8-10mm ve üstüdür. Endometrial kalınlık ölçümü yanında, endometrial paternin değişmesi veya endometrial kavitede sıvı birikimi tanıda yardımcı olabilir. Histeroskopi küretaj sonuçlarının negatif olduğu ve kanamanın devam ettiği durumlarda yardımcı olabilir (22).

Tablo 5—Hormonal Tedavi Seçenekleri.

- Megestrol asetat 20-40mg/gün, po, 8 hafta süre ile veya 500mg/gün haftada 2 kez; 160-320 mg/gün (yüksek doz) 3-6 ay süreyle
- Medroksi progesteron asetat (MPA) 10-20mg/gün veya 1gr/hafta depot MPA im 3 aylık dönem
- Kombine oral kontraseptifler (KOK)
- Goserelin 3.6 mg/ay, 6 ay süreyle
- Dimethisterone 75mg 7 gün p.o, 6 hafta süreyle
- L-norgesterol içeren RIA 1 yıl süreyle
- Levonorgestrol içeren RIA (Mirena) 3 yıl süreyle
- Danazol 200-400mg/gün, 6 ay süreyle

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERDE TEDAVİ

Endometrial hiperplazilerde tedavi hastanın yaşı, histolojik tip, reproduktif durum, takip durumu, genel sağlık durumu gibi parametrelere bağlıdır. Tedavi şekilleri medikal ve cerrahi olmak üzere 2 şekilde incelenebilir.

1. Medikal (Progesteron, kombine oral kontraseptifler, danazol, GnRH analogları)
2. Cerrahi (D&C, histerektomi, histeroskopik endometrial ablasyon veya endometrial rezeksiyon)

Tedavide en çok progesteron türevleri kullanılır. Atipisi olmayan hiperplazilerde %90 üzerinde başarı sağlanır. Danazol ve GnRH analogları da aynı oranda başarılı bulunmuşlardır (3). Hormonal tedavi seçenekleri Tablo 5'de verilmiştir (3).

Endometrial hiperplazili hastaların medikal ve cerrahi tedavilerini hayatın 3 ayrı dönemi için inceleyecek olursak;

Genç Kızlık Döneminde

Siklik progesteron veya siklik östrojen + progesteron 3-6 ay süreyle verilir. Gereken vakalarda himenotomi yapılarak endometrial biopsi alınabilir.

Doğurganlık Döneminde

Siklik östrojen + progesteron 3 ay verilir. Özellikle PCOS'u olan infertil ve çocuk isteği olanlarda ovülasyon induksiyonu uygulanabilir.

Peri ve Postmenapozal Dönemde

45 ve üzeri yaş grubunda TAH-BSO overlerinde durumunu ortaya koymak için seçilmiş tedavidir. Dört-kadran endometrial biopside kanser alanı yoksa, operasyon morbiditesinin azaltılması ve anormal

uterin kanamanın kesin tanısı için, histerektomi istenmeyen, çocuk istemi olmayan olgularda histeroskopi ve histeroskopik endometrial ablasyon tedavisi düşünülebilir.

Sonuç olarak; endometrial hiperplazili olgular çok çeşitli yaş grubunda karşımıza çıkabilir. Tedavi planlanırken hastaların yaşı, histolojik tip, reproduktif durum, takip durumu göz önünde bulundurularak tedavi şeması kişiselleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Eren L, Eren T. Uterus kanseri. Erk A. Novak Jinekoloji Nobel Tıp Kitabevi 12. Baskı 1998;1057-98.
2. Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Obstet 1995;49:241-57.
3. Tanır HM, Hassa H. Endometriyal Hiperplazilerde Tanı ve Tedavinin Yönetimi. Hassa H. Jinekoloji ve Obstetrikte Tartışmalı Konular-I 7(1); 2004.
4. Fox H, Buckley Ch: The endometrial hyperplasias and their relationship to endometrial neoplasia. Histopathology 1982;6:493.
5. Christopherson WM&LA. Gray premalignant lesions of the endometrium. Endometrial hyperplasia and adenocarcinoma in situ. IN gynecology. M. Coppleson Ed 531, Churchill Livingstone New York, 1981.
6. Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In: Kurman RJ (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 4th ed. New York: Springer-Verlag, p.1994; 411-38.
7. Silverberg SG. Hyperplasia and carcinoma of the endometrium. Semin Diagn Pathol 1998;5:135-53.
8. Clement PB, Scully RE. Endometrial hyperplasia and carcinoma. In: Clement PB, Young RH (ed). Tumors and Tumorlike Lesions of the Uterine Corpus and Cervix. New York: Churchill Livingstone, p.1993; 181-264.
9. Yenen MC, Dedem M : Korpu Uterinin premalign-malign hastalıkları. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A: Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Güneş kitabevi, Ankara,2004;890-916.
10. Sosolw RA, Pirog E, Isacson C. Endometrial intraepithelial carcinoma with associated peritoneal carcinomatosis. Am J Sur Pathol 2000; 24(5):726-32.
11. www.endometrium.org
12. Mutter GL, Ince TA, Baak JPA, Kust G, Zhou X, Eng C: Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. Cancer Res.2001;61(8).
13. Jovanovic AS, Boynton KA, Mutter GL: Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathologic spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. Cancer Res. 1996;56:1917-1921.

14. Mutter GL. Diagnosis of premalignant endometrial disease. *J Clin Pathol* 55:5,2002.
15. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J National Can Ins.* 2000;92:11;924-30.
16. Ali IU. Gatekeeper for endometrium: the PTEN tumor suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:861-63.
17. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-412.
18. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hiperplasia: a long term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
19. Tavassoli F, Kraus FT. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;70:770-79.
20. Hunter JE, Tritz DE, Howell MG, DePriest PD, Gallion HH, Andrews SJ et al. The prognostic and therapeutic implications of cytologic atypia in patients with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1994;55:66-71.
21. Mencaglia L, Valle RF, Perino A, Gilardi G. Endometrial carcinoma and its precursors: early detection and treatment. *In J Gynecol Obstet* 1990;31:107.
22. Motashaw ND, Dave S. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy in the management of abnormal uterine bleeding. *J Reprod Med* 1990;35:616.