

## Bölüm 7

# ENDOMETİRAL HİPERPLAZİLERE GÜNCEL KLİNİK YAKLAŞIMLAR

Çağdaş ÇÖLLÜOĞLU<sup>1</sup>

20.yy başlarında endometrium kanserine dönüşme potansiyeli olan histolojik bir durum olarak saptanan hiperplaziler , endometrial kavitede bulunan bez ve stromal yapıların progesteron etkisi olmadan devamlı estrojen etkisinde kalması sonucu , klasik tabiri ile karşılanmamış estrojene maruziyet nedeniyle abartılı fizyolojik değişikliklerden karsinoma kadar uzanan yelpazenin basamakları olarak değerlendirilir. Kurman ve arkadaşları Endometrial Hiperplazileri(EH) endometriumun invazyon yapmayan fakat fizyolojik olmayan proliferasyonları olarak tanımlar. Endometrium kanserlerinin ortalama görülme yaşı 55-65 iken Endometrial Hiperplazilerin ortalama görülme yaşı 45-55 tir. Günümüze kadar endometrial hiperplaziler için çeşitli sınıflandırmalar yapılmış olsa da klinik uygulamada EH için en yaygın kullanılan ve en son 2014 Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün Endometrial İntraepitelial Neoplazileri (EIN)de kattığı sınıflandırma sistemidir. (1)

Buna göre EH'ler ;

### a) Atipisiz Endometrial Hiperplaziler

### b)Atipili Endometrial Hiperplaziler/Endometrial Intraepitelial Neoplaziler (EIN)

Endometrial hiperplazilerin tedavisi planlanırken hastanın yaşı, fertilitte isteği, hiperplazide atipi olup olmadığı , ek hastalıkları göz önünde bulundurularak tedavi seçeneklerini sunmak gerekir. Fertilitte isteği olan genç bir hastada medikal tedavi , perimenopozda atipili hiperplazisi olan hastaya cerrahi tedavi daha ön planda olmalıdır. Perimenopozal dönemde medikal tedavi , cerrahi bir tedavi için kontraendikasyonu olan hastalar için seçenek olarak düşünülebilir.

### A) Fertilitte isteği olan atipisiz hiperplazilerde tedavi ;

Fertilitte isteği olan atipisiz hiperplazilerde en öncelikli yaklaşım izlem yada medikal tedavi seçeneğidir. Histerektominin hemen hemen hiç yeri yoktur. İzlemele

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr. K.Hast. ve Doğum Uzmanı Başkent Üniv.İzmir Zübeyde Hanım Uyg. Ve Araşt.Merkezi ccolluoglu@yahoo.com

bile atipisiz hiperplazilerin %70-78 inin gerilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. (2) Medikal tedavide en sık kullanılan ve tercih edilen ajan progestinlerdir. Hiperplazik endometriumda desidualizasyon ve atrofiye yol açarak etki gösterirler. Çoğunlukla uygulanan tedavi üç ay boyunca, her ay en az 10-14 gün olacak şekilde medroksiprogesteron asetat (10-20mg /gün) yada megesterol asetat (80-160mg/gün) tedavileridir. Üç aylık tedavinin sonunda kanamanın bitmesini takiben hasta tekrar değerlendirilmeli ve endometrial biopsi alınarak hiperplazinin persiste edip etmediği ortaya konmalıdır. Regresyonu takiben ovulasyon indüksiyonu ile fertilitte sağlanmaya çalışılmalı , persiste olgularda 3 aylık tedavi (aynı doz yada 40mg/gün 'e arttırılarak) tekrarlanarak tedavi sonunda kontrol biopsi ile değerlendirme gereklidir. (3) İleri yaş, persiste vakalar ve tekrarlayan hiperplazilerde histerektomi kesin tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. (4) Fertilitte isteği olmayan genç hastalarda kombine oral kontraseptifler, hem hiperplaziyi tedavi edici hem de kontrasepsiyon yöntemi olması nedeniyle tercih edilebilir. Levonorgestrollü rahim içi sistemler ve aromataz inhibitörleri (letrazol 2,5mg/gün ,anastrazol 1mg/gün,1 yıl süre) de atipisiz hiperplazi tedavisinde sınırlı da olsa yer almaktadır. (5-6) Sonuç olarak atipisiz hiperplaziler , spontan gerileme ve progestinlere cevap oranları yüksek ,maligniteye ilerleme riski çok düşük klinik durumlar olması nedeniyle cerrahi seçeneğin çok kısıtlı hasta grubunda tercih edilmesi gereken patolojilerdir.

## **B) Fertilitte isteği olan atipili hiperplazilerde tedavi ;**

Endometrial Hiperplazilerin yönetiminin belki de en zor olduğu grup,fertilitte isteği olup ve atipili hiperplazi tanısı alan hastalardır. Klinisyen; bir yandan hastanın fertilitte isteğine uygun yaklaşımda bulunma ve atipili hiperplazilerin %60 oranında spontan gerileyebileceği ihtimalini göz önünde bulundururken diğer yandan atipili hiperplazi ile endometrium kanserinin birlikte görülebilmesi yada zaman içerisinde kansere progrese olabileceği gerçeğini düşünerek ağır bir ikilemin içerisinde kendini bulabilmektedir. Bununla beraber tüm bu bilgiler hasta ile paylaşılarak , riskler iyice anlatılarak tedaviye biran önce başlanmalıdır. Tedavinin siklik mi yoksa devamlı mı olması gerektiği tartışmalı olmakla beraber siklik tedavi ile sağlanan endometrial dökülmenin tabloya avantaj sağlayacağı ile ilgili görüşler de mevcuttur (7,8,9)

Tedavide medroksiprogesteron asetat (20-40mg/gün) ayda en az 14 süre ile kullanılmalıdır. Bu hastalarda endometrium , transvaginal usg ile takip edilmeli 3-6 ay sonra mutlaka endometrial biopsi ile tekrar değerlendirilmelidir. Biopside endometrial patoloji saptanmayan hastalarda zaman kaybetmeksizin ovulasyon indüksiyonu ile fertilitte sağlanmalıdır. Hasta doğum yaptıktan sonra endometrial biopsi ile tekrar değerlendirilerek sonucuna göre karar verilmelidir.

Gebelik ve canlı doğum, fertilitate koruyucu yöntemlerinin nihai hedeflerinden biridir. Literatürde sunulan olgu serilerinde çok farklı gebelik oranları mevcuttur. 34 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde, endometriyal kanserli ve atipik kompleks endometrial hiperplazili hastaların canlı doğum oranlarının sırasıyla %28 ve %26.3 olduğu bulundu . (10)

Son yıllarda progesterin tedavisi ile kombine histeroskopik rezeksiyon çalışmalarının sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda endometriyal kanser ve atipili endometriyal hiperplazinin kümülatif sonuçları arasındaki canlı doğum oranları Mazzon ve ark. (11) , De Marzi ve ark. (12) ve Falcone ve ark. (13) sırasıyla %54.5, %21.7 ve %50 olarak hesaplanmıştır. Giampaolino ve ark. (14) , birleştirilmiş canlı doğum oranı %14.5 idi; ancak endometriyal kanser grubunda gebelik yoktu ve gebeliklerin tümü atipili endometriyal hiperplazi grubundaydı (%18.2). A. Ayhan ve ark (15) nın yaptığı çalışmada canlı doğum oranları literatüre göre daha düşük görünmektedir. Fakat gebelik girişiminde bulunan hastaları karşılaştığında literatür ile paralel hatta daha yüksek olarak bulmuştur.

Sonuç olarak, fertilitate koruyucu tedavi uygulanan hastalarda hem onkolojik hem de obstetrik sonuçlar önemlidir. Doğurganlığı koruyucu yönetimin bu sonuçları karşılıklı olarak kabul edilebilir olmalıdır. Bu bağlamda, atipili endometriyal hiperplazi yada maligniteleri olan üreme çağındaki kadınlarda fertilitate koruyucu bir yaklaşım olarak hormonal tedavi öncesi görünür lezyonların histeroskopik rezeksiyonu ve küretaj umut verici onkolojik ve obstetrik sonuçlar sağlayabilir. Bununla birlikte, bu yöntemin uygulanabilirliğini daha iyi anlamak için iyi tasarlanmış, ileriye dönük, daha büyük klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. (15)

Fertilitate arzusu olmayan fakat histerektomiye reddeden ,çeşitli medikal nedenlerle opere edilemeyen hastalarda progesteron tedavisi kesintisiz yada sıklık sürdürülmeli , her 6 ayda bir endometrial biopsi ile değerlendirilmelidir. Düşük doz yada kısa süreli progesteron tedavilerinde nüks oranları çok yüksek olduğu için hasta kondisyonu müsaade eder etmez kesin tedavi yöntemi olan histerektomiye geçilmelidir.

### **C) Peri-postmenopoz atipisiz hiperplazilerde tedavi ;**

Peri-postmenopoz hastalarda karşımıza çıkan atipisiz endometrial hiperplazilerde atipisiz olarak raporlanmış olsa bile hiperplazinin nedeni araştırılmalıdır. Overler hormon sekrete eden neoplaziler açısından ayrıntılı değerlendirilmeli, hormon replasman tedavisi alan hastalar progesteron içeriği (karşılanmamış östrojen ) açısından sorgulanmalıdır. Obezitesi olan hastaların hiperplazilerin tekrarlama açısından bilgilendirilmesi de önemlidir. Atipisiz Hiperplazisi olan postmenopozal hastalarda progesteron tedavisi verilir.(medroksiprogesteron 2,5

mg/gün sürekli yada her ay 5 mg 10-14 gün süre ile) 3-6. Ayın sonunda endometrium değerlendirilerek hiperplazi saptanması durumunda endometrial biopsi tekrarlanır.(2,3,4) Peri-postmenopozal dönemdeki bu grup hastalarda histerektomi için başka nedenler mevcutsa(myoma uteri ,prolapsus,adnexlerde şüpheli kit-le vs.) yada aralıklı kontrollere uyum gösteremeyeceğini belirten hasta grubunda histerektomi de seçenek olarak sunulabilir.

#### **D) Peri-postmenopoz atipili hiperplazilerde tedavi ;**

Peri-post menopozda saptanan Atipili Endometrial Hiperplazilerde ilk ve kesin tedavi seçeneği histerektomi olmalıdır. (16,17) Atipili Hiperplaziler , tedavi edilmez ise maligniteye progresyon riski yüksek olmakla beraber %37-42 oranında endometrioid karsinom ile eş zamanlı olarak bulunabilir. Bu nedenle Atipili Hiperplazi tanısı alan hastalara histerektomi seçeneği sunulurken bu bilgilendirmenin de yapılması ve operasyon esnasında frozen section ile çalışılması;invaziv kanser saptanan hastalarda evreleme cerrahisine geçilerek reoperasyondan mümkün olduğunca korumaya çalışmak gerekir. Frozen sectionın da yetersizliklerinden bahsedilerek hasta tüm bu konularda bilgilendirilmelidir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Berek JS and Hacker NF. BerekandHacker'sGynecologicOncology. 6th ed. Philadelphia, USA: ..... ; 2015:390-442.)
2. Reed SD, Voigt LF, Newter KM, Garcia R, Allison et al. Progestin therapy of complex of endometrial hyperplasia with and without atypia, ObstetGynecol, 113(3): 655662, 2009)
3. Bultini M1, Jordan S1, WebbPM.The effect of thalevenorgestrel releasing intrauterine system on endometriyal hiperplasia:An Australian study and systematic review.Aust on New Zeland J of obsGyn 49:316322, 2009)
4. Hacker NF, Marsden DE, Optimal management of endometriyal hiperplasia, Best practiced Reserch Clinicalobs: Gunvol 15 no: 313405, 2001)
5. Agorastos t, Vaitsiv, Pantazisk, Efstathiadis E et al.Aromatase inhibitor anastrajele for treating endometriyal hiperplasia in obese postmenopausal women. E, J.Obstet Gynecal and Reprod Biology 1/8:239240, 2009
6. LIH, ChenX, Qiae1.Letrozole as primary therapy for endometrial hiperplasia in young women. İnt. S. Obst. Gune 100:1012, 2008
7. Burn JL, Descart E, Boubli B, Dallay D. Endometriyal hiperplasia a reviewI. Gynecalobstet Bixelreprod (puris) 35:542550, 2006.
8. Ushiyima K, Yahato H, Konishi I, Yasug T, Sarto T etal. Multicenterphase II. Study of fertility sparing treatment with medraxiprogesteroneacetate for endometriyal carcinoma and atypical hiperplasia in young women. J.Clin.oneal, 90:434440
9. Jobo T, Kawaguchi M, Imai M, Kurometo H. Treatment for complex atypical hiperplasia of the endometrium. EurJ.Gynecalonalca 22:365368, 2001.)
10. I.D. Gallos, J. Yap, M. Rajkhowa, D.M. Luesley, A. Coomarasamy, J.K. Gupta ; Regression, relapse, and livebirth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical endometrial hiperplasia: a systematic review and metaanalysis Am J ObstetGynecol, 207 (4) (2012), pp. 266 e1-12).
11. I. Mazzon, G. Corrado, V. Masciullo, D. Morricone, G. Ferrandina, G. Scambia ;Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation Fertil Steril, 93 (4) (2010), pp. 1286-1289)

12. P. De Marzi, A. Bergamini, S. Luchini, M. Petrone, G.L. Taccagni, G. Mangili, et al. Hysteroscopic resection in fertility-sparing surgery for atypical hyperplasia and endometrial cancer: safety and efficacy J Minim Invasive Gynecol, 22 (7) (2015), pp. 1178-1182
13. F. Falcone, G. Laurelli, S. Losito, M. Di Napoli, V. Granata, S. Greggi ; Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer ; J Gynecol Oncol, 28 (1) (2017), p. e2
14. P. Giampaolino, A. DiSpizioSardo, A. Mollo et al. Hysteroscopic endometrial focal resection followed by levonorgestrel intrauterine device insertion as a fertility-sparing treatment of atypical endometria hyperplasia and early endometrial cancer: a retrospective study J Minim Invasive Gynecol, 26 (4) (2019), pp. 648-656
15. Ali Ayhan , Yusuf Aytac Tohma, Mehmet Tunc . Fertility preservation in early-stage endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia: A single-center experience , Taiwan J Obstet Gynecol. 2020 May;59(3):415-419. doi: 10.1016/j.tjog.2020.03.014.
16. Novac L, Grigore T, Cernea N, Niculescu M, Catarcea S. Incidence of endometrial carcinoma in patients with endometrial hyperplasia. Eur J Gynecol Oncol 26: 561-563, 2005.
17. Raltonachaiyont M, Angsuvathana S, Techatrissak Ketala Clinical and pathological responses of progestin therapy for non-atypical endometrial hyperplasia a prospective study J. Obstet Gynecol Res.31:981-106, 2005