

Bölüm 11

ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİDE YÖNETİM

Merve ALDIKAÇTIOĞLU TALMAÇ¹

Giriş

Endometriyal hiperplazi (EH) 2014 WHO sınıflamasına göre tipik olarak atipisiz ve atipili olmak üzere iki gruba ayrılır. Atipili EH “Endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN)” olarak da adlandırılır ve endometriyal karsinoma ilerleyebilir veya onunla birlikte bulunabilir (1). Atipili hiperplazide endometriyal kansere ilerleme riski, atipi olmayan hiperplaziye kıyasla neredeyse dört kat daha yüksektir (2).

Atipili EH’de bez-stroma oranı artmıştır ve lümen çıkışı, hücrel mitoz ve nükleer atipi ile bezlerde düzensizlik vardır. Kromatin, eşit olarak dağılmış veya kümelenmiş olabilir ve/veya belirgin nükleoller mevcut olabilir. Atipili endometrial hiperplazisinin %40’ında eşlik eden endometrial karsinom vardır (3, 4). EH’li hastalar arasında, eş zamanlı endometriyal karsinomun en güçlü belirleyicileri ileri yaş, obezite, diyabetes mellitus ve endometriyal patolojide atipi bulgusu varlığıdır. Atipisiz endometriyal hiperplazinin karsinoma ilerleme olasılığı %10’dan az görünmektedir (5).

Atipili-atipisiz ayrımında kullanılan biyomarkerlar; PAX2 negatifliği, MMP-9 ve Bcl-2 pozitifliği, östrojen ve progesteron aşırı ekspresyonudur (6, 7). İnvazyonu düşündüren bulgular arasında, reaktif stroma varlığı en kesin bulgudur.

Yönetim

Hastalığın rekürrens ve progresyonu açısından risk faktörleri (8);

- Yaş >50 yıl
- Vücut kitle indeksi (BMI) >25 kg/m²
- Nulliparite
- Diyabetes mellitus
- Atipili EH
- Uterus boyutu ≥9 cm
- Endometriyal lezyon boyutu >2 cm
- Yeterli progestin tedavisinin olmaması

¹ Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği, drmrve@hotmail.com

Tanısal olmayan histopatolojisi olan hastalara yaklaşım; endometriyal biyopsi sonucu yetersiz endometriyal hücrelere sahip olan ve endometriyal patoloji için klinik bir endişe olan hastalardan (atipi olan veya olmayan EH, endometriyal karsinom) bir ofis biyopsisi (pipelle biyopsi) veya dilatasyon ve küretaj (D&C) yapılır (9). İki ofis endometriyal biyopsisi yeterli bir örnek sağlamada başarısız olursa, D&C yapılmalıdır. Başarısız bir biyopsinin yaygın bir nedeni olan servikal stenoz; prosedür öncesi servikal preparasyon (örneğin, misoprostol) veya dilatasyon ile yönetilebilir.

Bir diğer önemli nokta da eğer ofis endometriyal biyopsinin sonucuna göre fertilitte koruyucu yaklaşım planlıyorsak, öncesinde mutlaka D&C yapılarak endometriyal karsinomun dışlanması gerekmektedir (10, 11).

Benign bir endometriyal biyopsi örneğinden sonra anormal uterin kanamanın devam etmesi halinde ek endometriyal değerlendirme yapılması önerilmektedir (12).

D&C için aday olan endometriyal kanser riski taşıyan hastalar için D&C sırasında tanısal histeroskopi yapılması tavsiye edilir (13). Bu yaklaşım, Jinekolojik Onkoloji Derneği'nin kılavuzları ile uyumludur. Histeroskopide, herhangi bir ayrı lezyondan biyopsi alınmalıdır ve geri kalan endometriumdan rastgele biyopsiler alınmalı veya küretaj yapılmalıdır (14). Salin infüzyon sonografi (SIS) ve ofis histeroskopide tümörün peritona yayılma riski teorik bir endişedir (15). Gözlemsel çalışmaların bir meta-analizi, tanısal histeroskopi geçirmiş veya geçirmemiş endometriyal karsinomlu hastalarda pozitif peritoneal sitoloji sıklığında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (16).

Tedavi

Atipisiz endometriyal hiperplazili hastaların çoğu için, histerektomi yerine endometriyal örnekleme ile progestin tedavisi önerilir (17). Progestin tedavisi ile tedavi, endometriyal karsinoma ilerleme riskini 10 yılda yaklaşık yüzde 2'ye kadar düşürmektedir. Progestin tedavileri arasında levonorgestrel (LNG) salınan rahim içi araç (RİA [LNG 52; Mirena, Liletta]), oral megestrol asetat veya oral medroksiprogesteron asetat (MPA) bulunur (18). Kombine oral östrojen-progestin kontraseptifleri (KOK'ler), EH tedavisi için iyi çalışılmamıştır, ancak bazı premenopozal hastalar için bir seçenektir. Tıbbi tedavi uygulanan EH'li (atipili veya atipisiz) çoğu hasta için, sistemik progestinler (oral, intramural, subkutan veya transdermal yerine LNG-RİA önerilir (19). Çalışmalar, EH tedavisi için oral progestinlerle karşılaştırıldığında LNG-RİA'nın daha yüksek gerileme oranları ve daha düşük nüks oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Atipili EH tedavisi olarak histerektomi uygulanan çoğu hasta için, operasyon rutinine bilateral ooferektomi eklenmesi gerekli değildir.

Gözlem, endometriyal karsinom için risk faktörü olmayan ve/veya progestinlere karşı kontrendikasyonları olan premenopozal hastalar için makul bir alternatiftir. Endometriyal karsinom risk faktörleri ve/veya progestinlere karşı kontrendikasyonları olan postmenopozal hastalarda, kesin tedavi için histerektomi tedavisi tartışmalıdır (18).

Tamoksifen Kullanımı

Tamoksifen, premenopozal hastalarda ve bazı postmenopozal hastalarda öncelikle östrojen reseptörü pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisi için kullanılan, steroid olmayan selektif bir östrojen reseptör modülatörüdür (20). Ayrıca meme kanseri riski yüksek hastalarda kemoprevensiyon için kullanılır.

Tamoksifen, postmenopozal hastalarda 5 yılda iki ila üç kat artmış endometriyal karsinom (EC) riskine neden olur; 10 yılda risk, 5 yılda riskin yaklaşık iki katıdır. Bu risk, tamoksifen tedavisi kesildikten sonra en az iki yıl daha devam eder. Tamoksifen, premenopozal hastalarda artmış EC riskine yol açmıyor gibi görünmektedir (21). Tamoksifen kullanan asemptomatik hastalarda EC için rutin tarama yapılmaz. Hastanın anormal uterin kanama şikayeti olmadıkça örnekleme yapılması önerilmemektedir.

Meme kanserli hastalarda progestinler genellikle kontrendikedir. Histerektomi, atipili hiperplazi için önerilen tedavidir. Atipisiz hiperplazi durumunda da histerektomi bir seçenektir, ancak seri endometriyal biyopsilerle yakın gözlem de mantıklıdır. LNG-RİA kullanımının meme kanseri için tamoksifen ile tedavi edilen hastalarda endometriyal hiperplazi riskini azalttığı görülmektedir; bununla birlikte, sayılar sınırlıdır ve LNG progestinin meme kanseri nüksü üzerindeki uzun vadeli etkileri iyi açıklanmamıştır (22). Bu nedenle, LNG RİA'nın kullanımı, hasta ve meme onkoloğu ile yapılan bir görüşmeye dayalı olarak bireyselleştirilmelidir (23).

Tamoksifen kullanımında anormal uterin kanama için bir yönetim seçeneği olarak endometriyal ablasyon da düşünülebilir, ancak bu tür hastalarda ek bir patoloji gelişmesi halinde değerlendirilmesi zorlaşabileceğinden ablasyon önerilmemektedir (24).

KAYNAKLAR

1. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(2):135-6.
2. Reed SD, Newton KM, Garcia RL, Allison KH, Voigt LF, Jordan CD, et al. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):365-73.
3. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Mollo A, De Placido G, Insabato L, et al. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. *Histopathology.* 2019;74(5):676-87.
4. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2006;106(4):812-9.
5. Matsuo K, Ramzan AA, Gualtieri MR, Mhawech-Fauceglia P, Machida H, Moeini A, et al. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2015;139(2):261-7.
6. Joiner AK, Quick CM, Jeffus SK. Pax2 expression in simultaneously diagnosed WHO and EIN classification systems. *Int J Gynecol Pathol.* 2015;34(1):40-6.
7. Laas E, Ballester M, Cortez A, Gonin J, Daraï E, Graesslin O. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical endometrial hyperplasia from grade 1 endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):205-10.
8. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggage WG, Quinn D, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(4):e0232231.
9. Suh-Burgmann E, Hung YY, Armstrong MA. Complex atypical endometrial hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):523-9.
10. Vitale SG, Riemma G, Carugno J, Chiofalo B, Vilos GA, Cianci S, et al. Hysteroscopy in the management of endometrial hyperplasia and cancer in reproductive aged women: new developments and current perspectives. *Transl Cancer Res.* 2020;9(12):7767-77.
11. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):266.e1-12.
12. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, Uccella S, Famuyide AO, Cliby WA, et al. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):998-1004.
13. Alonso S, Castellanos T, Lapuente F, Chiva L. Hysteroscopic surgery for conservative management in endometrial cancer: a review of the literature. *Ecancermedicalscience.* 2015;9:505.
14. Török P, Molnár S, Lampé R, Jakab A. The use of hysteroscopy in endometrial cancer: old questions and novel challenges. *Climacteric.* 2020;23(4):330-5.
15. Alcázar JL, Errasti T, Zornoza A. Saline infusion sonohysterography in endometrial cancer: assessment of malignant cells dissemination risk. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(4):321-2.
16. Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, et al. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D & C) versus hysteroscopy and D & C. *Cancer.* 2000;88(1):139-43.
17. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):547.e1-10.
18. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):469-78.

Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları III

19. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28(11):2966-71.
20. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-52.
21. Buijs C, Willemse PH, de Vries EG, Ten Hoor KA, Boezen HM, Hollema H, et al. Effect of tamoxifen on the endometrium and the menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(4):677-81.
22. Romero SA, Young K, Hickey M, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):Cd007245.
23. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12):Cd007245.
24. Ahonkallio SJ, Liakka AK, Martikainen HK, Santala MJ. Feasibility of endometrial assessment after thermal ablation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(1):69-71.