

BÖLÜM 53

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ VE YÖNETİMİ

Fatma ÖZMEN¹

Giriş

Endometrium Kanseri(EK); kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesi olması nedeni ile uzman hekimlerin gündeminde yıllardır var olmaya devam etmektedir(1). Kolay uygulanabilir ve girişimsel olmayan bir tarama yöntemi olmadığından; kansere progrese olabilecek durum ve hastalıkların erken tanınması ve doğru yönetilmesi oldukça önemlidir. Gelişen sağlık hizmetleri sayesinde sağlık kuruluşlarına başvuru kolaylaşmış ve premalign hastalıkların tanı alma oranı önemli ölçüde artmıştır.

Uterus boşluğunu dolduran ve glandüler doku ile kaplı olan yapıya endometrium denilmektedir. Endometrium; menarşın başlaması ile siklik olarak meydana gelen bir dizi hormonal değişikliklere (proliferasyon, sekresyon, menstrüasyon/dökülme) cevap veren dinamik bir dokudur. Östrojen; endometrial doku üzerinde hücre proliferasyonunu etkileyerek endometrial dokuda kalınlaşmaya sebep olurken, progesteron; ise sektretuar süreci kontrol eder(2). Bu kontrol

süreci östrojen lehine bozularak kronikleştiği zaman, endometrial dokuda kontrolsüz bir hücre çoğalması başlar(3). Endometrial proliferasyon ve apoptoz arasında ince bir denge vardır. Bu denge; hormonal ve moleküler mekanizmalar, yaş, çevre gibi bir dizi faktörü içine alan karmaşık düzen sayesinde korunur. Endometrial hiperplazi (EH), endometriumda ki glandüler dokuların, stromal dokulara oranının 1’den büyük olması ile sonuçlanan endometrial dokudaki hacim artışı ile sonuçlanır(4).

Endometrial maligniteler Amerika Birleşik Devletleri’nde en sık tanı konulan jinekolojik kanserdir. Endometrium kanser insidansının; ırk ve etnik kökene göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir(5). Endometrial hiperplazilerin ise bu malignite için öncü olduğu araştırmalar sonucu kanıtlanmıştır(6). Endometrial hiperplazilerin insidansının; endometrium kanserinde kıyasla yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Tedavi edilmezler ise maligniteye ilerleme ihtimallerinin yüksek olduğu yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir(6, 7). Endometri-

¹ Uzm. Dr. Fatma ÖZMEN, SBÜ Adana Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Bölümü, dr. fatmaözmenkaya@gmail. com



olmadığı” yorumunu yapmıştır (37). İntraoperatif değerlendirme eş zamanlı karsinom varlığını dışlamak için oldukça önemlidir. Bu prosedür, deneyimli cerrahlar tarafından minimal invaziv bir şekilde gerçekleştirilebilir. Atipili endometrial hiperplazi nedeni ile histerektomi yapılan tüm hastalara sistematik lenfadenektomi yapılması, abartılı cerrahi yönetim ve artmış cerrahi morbidite olarak değerlendirilmektedir.

Atipili endometrial hiperplazide EIN’den kaynaklanan karsinomlar genellikle düşük dereceli, lenfovasküler alanlara yayılma riski düşük olan erken evre lezyonlardır. Bu nedenle, lenfadenektomi AEH / EIN tedavisinin rutin bir parçası olarak değerlendirilmemelidir. Ooferektomili veya ooferektomisiz ve lenfadenektomisiz basit histerektomi, AEH için en uygun cerrahi tedavidir. Vajinal histerektomi bazı durumlar için dezavantaj olarak değerlendirilmektedir. Ooferektominin teknik olarak biraz daha zor olması ve olası eş zamanlı karsinom riski sonucu evreleme cerrahisi gerektiği durumlarda farklı bir insizyon daha gerekebilmektedir.

Menopoz öncesi kadınlarda BSO kesinlikle gerekli değildir. Doğrulanmış bir jinekolojik malignitesi olmayan menopoz öncesi veya perimenopozal kadınlarda, her iki yumurtalığın çıkarılması genel morbidite ve mortalitede artışa neden olabilir (38). Ooferektomi, kanser bulunmayan bir histerektomi geçirmiş hastalarda endike değildir. Histerektomi sonrası endometriyal kanser kanıtı olmayan hastalar rutin postoperatif bakıma tabi tutulmalıdır.

Sonuç

Endometrial hiperplaziler endometrium kanserinin büyük bir çoğunluğunun premalign lezyonu olarak kabul edilebilir. Bu nedenle hiperplazilerin erken tanınip doğru yönetilmesi oldukça önemlidir. Tanı, premalign lezyonların doğru patolojik isimlendirme ve risk grupları belirlenerek kişiye özel şekilde yönetilmelidir. Hasta doğru bilgilendirilmeli riskler ayrıntılı anlatılmalı ve te-

davi seçenekleri hakkında bilgi verilmelidir. Endometrial hiperplazinin risk faktörlerini belirleyerek, hastalar öncelikle kronik anovülasyondan, obeziteden ve progesteron tarafından karşılanmamış östrojen preparatı ile hormonoterapiden kaçınılmalıdır. Fertilizasyonunu tamamlamış kadınlar endometrial hiperplazi tanısı aldıkları zaman histerektomi hep bir tedavi seçeneğidir. Yönetimde atipi varlığı, hastanın çocuk istemi, cerrahi uygunluk kişi bazında değerlendirilerek tedavi kişiselleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Jan [cited 2021 Feb 13];68(1):7–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29313949/>
2. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JPA, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia [Internet]. Vol. 26, *International Journal of Gynecological Pathology*. Int J Gynecol Pathol; 2007 [cited 2021 Feb 14]. p. 103–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17413975/>
3. Medh RD, Thompson EB. Hormonal regulation of physiological cell turnover and apoptosis [Internet]. Vol. 301, *Cell and Tissue Research*. Springer Verlag; 2000 [cited 2021 Feb 14]. p. 101–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928284/>
4. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* [Internet]. 1985 [cited 2021 Feb 13];56(2):403–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4005805/>
5. Gaber C, Meza R, Ruterbusch JJ, Cote ML. Endometrial Cancer Trends by Race and Histology in the USA: Projecting the Number of New Cases from 2015 to 2040. *J Racial Ethn Heal Disparities* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Feb 14];4(5):895–903. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27753051/>
6. Lax S. Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms: Diagnostik und Molekularpathologie. *Pathologe* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Feb 14];32(SUPPL. 2):255–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22033684/>
7. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer* [Internet]. 1982 [cited 2021 Feb 13];49(12):2547–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7074572/>
8. Lacey J V., Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma [Internet]. Vol. 63, *Maturitas*. Maturitas; 2009 [cited 2021 Feb 14]. p. 39–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19285814/>



9. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial Hyperplasia: A Review [Internet]. Vol. 59, Obstetrical and Gynecological Survey. Obstet Gynecol Surv; 2004 [cited 2021 Feb 14]. p. 368–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15097798/>
10. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickley M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cited 2021 Feb 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266429/>
11. Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis [Internet]. Vol. 1831, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids. Elsevier B. V.; 2013 [cited 2021 Feb 14]. p. 1533–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23500888/>
12. MacDonald PC, Edman CD, Hemsell DL, Porter JC, Siiteri PK. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol. 1978 Feb 15;130(4):448–55.
13. KAYE SA, FOLSOM AR, SOLER JT, PRINEAS RJ, POTTER JD. Associations of Body Mass and Fat Distribution with Sex Hormone Concentrations in Postmenopausal Women. Int J Epidemiol [Internet]. 1991 Mar 1 [cited 2021 Feb 20];20(1):151–6. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/20.1.151>
14. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, Benacerraf BR, Bloss JD, Carlos R, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. J Ultrasound Med [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2021 Feb 20];20(10):1025–36. Available from: <http://doi.wiley.com/10.7863/jum.2001.20.10.1025>
15. ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. Obstet Gynecol [Internet]. 2009 Aug [cited 2021 Feb 20];114(2):409–11. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-200908000-00033>
16. Yönergeler ve Önlemler | Sağlık Araştırmaları ve Kalite Kurumu [Internet]. [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>
17. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology [Internet]. Vol. 107, Obstetrics and Gynecology. Obstet Gynecol; 2006 [cited 2021 Feb 20]. p. 701–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507944/>
18. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. Cancer [Internet]. 2006 Feb 15 [cited 2021 Feb 20];106(4):812–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.21650>
19. Wang S, Pudney J, Song J, Mor G, Schwartz PE, Zheng W. Mechanisms involved in the evolution of progestin resistance in human endometrial hyperplasia - Precursor of endometrial cancer. Gynecol Oncol [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2021 Feb 20];88(2):108–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12586588/>
20. Kim JJ, Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer [Internet]. Vol. 28, Seminars in Reproductive Medicine. Semin Reprod Med; 2010 [cited 2021 Feb 20]. p. 81–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20104432/>
21. Wang S, Pudney J, Song J, Mor G, Schwartz PE, Zheng W. Mechanisms involved in the evolution of progestin resistance in human endometrial hyperplasia - Precursor of endometrial cancer. Gynecol Oncol [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2021 Feb 20];88(2):108–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12586588/>
22. Peiretti M, Congiu F, Ricciardi E, Maniglio P, Mais V, Angioni S. Conservative treatment for well-differentiated endometrial cancer: When and why it should be considered in young women. Ecancermedicalscience. 2019 Jan 17;13.
23. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: A systematic review [Internet]. Vol. 17, Endocrine-Related Cancer. Endocr Relat Cancer; 2010 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20870686/>
24. Suhonen SP, Allonen HO, Lähteenmäki P. Sustained-release estradiol implants and a levonorgestrel-releasing intrauterine device in hormone replacement therapy. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 1995 [cited 2021 Feb 20];172(2 PART 1):562–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7856686/>
25. Vasilakis C, Jick H, Del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. Lancet [Internet]. 1999 Nov 6 [cited 2021 Feb 20];354(9190):1610–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10560680/>
26. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and Reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 Adenocarcinoma: A systematic review [Internet]. Vol. 125, Gynecologic Oncology. Gynecol Oncol; 2012 [cited 2021 Feb 25]. p. 477–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22245711/>
27. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2010 [cited 2021 Feb 25];203(6):547. e1-547. e10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20934679/>
28. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril [Internet]. 2008 Mar [cited 2021 Feb 25];89(3):505–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18243179/>
29. Shirali E, Yarandi F, Eftekhari Z, Shojaei H, Khazaeipour Z, Hoellen F. Pregnancy outcome in patients with stage 1a endometrial adenocarcinoma, who conservatively treated with megestrol acetate. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2012 Mar [cited 2021 Feb 25];285(3):791–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21805142/>
30. Bergendal A, Odland V, Persson I, Kieler H. Limited



- knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism [Internet]. Vol. 88, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. Acta Obstet Gynecol Scand; 2009 [cited 2021 Feb 20]. p. 261–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19172422/>
31. Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, Leibson CL, Peterson TM, Bailey KR. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res* [Internet]. 2010 Nov [cited 2021 Feb 20];126(5):373–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20833412/>
 32. Chaudhry P, Asselin E. Resistance to chemotherapy and hormone therapy in endometrial cancer [Internet]. Vol. 16, *Endocrine-Related Cancer*. Endocr Relat Cancer; 2009 [cited 2021 Feb 20]. p. 363–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19190080/>
 33. Hoekstra A V., Kim JJ, Keh P, Schink JC. Absence of progesterone receptors in a failed case of fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: A case report. *J Reprod Med Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2021 Feb 20];53(11):869–73. Available from: </pmc/articles/PMC4780569/>
 34. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, Kunselman AR, Gnatauk CL, Williams NI, et al. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 [cited 2021 Feb 25];196(4):402. e1-402. e11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17403436/>
 35. Tan BK, Adya R, Chen J, Lehnert H, Sant Cassia LJ, Randeve HS. Metformin treatment exerts antiinvasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Mar [cited 2021 Feb 25];96(3):808–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21190977/>
 36. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: A gynecologic oncology group study. *Cancer* [Internet]. 2006 Feb 15 [cited 2021 Feb 25];106(4):812–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16400639/>
 37. ACOG Committee Opinion No. 388: Supracervical hysterectomy [Internet]. Vol. 110, *Obstetrics and Gynecology*. Obstet Gynecol; 2007 [cited 2021 Feb 25]. p. 1215–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17978148/>
 38. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2021 Feb 25];60(5):277–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20610543/>