

# Endometriumun Prekanseröz Lezyonları ve Endometrial Kanser

Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR

Dr. Müge HARMA

### Endometriumun Prekanseröz Lezyonları

Endometrial hiperplazi (EH), endometriumdaki glandüler ve stromal yapılarda hiperplastik değişiklikler ile karakterize patolojik bir durumdur (1). Endometrial gland/stroma oranında artış mevcuttur. Endometrial hiperplazi sıklıkla progesteronun dengeleyici etkilerinden yoksun kronik östrojen maruziyetinden kaynaklanır.

#### Sınıflama

Endometrial hiperplaziler için iki ana sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve endometrial intraepitelyal neoplazi sistemi.

WHO 1994'de endometrial hiperplazileri dört gruba ayırmıştır (2). Gland/stroma oranı ve nükleer atipinin varlığı veya yokluğu sınıflamayı belirler. Basit hiperplazide gland artışı hafif iken kompleks hiperplazide belirgindir.

- Basit atipisiz hiperplazi
- Kompleks atipisiz hiperplazi
- Basit atipili hiperplazi
- Kompleks atipili hiperplazi

2014'de WHO birçok patolojik terimle ilişkili karışıklığı azaltmak ve atipi varlığının invaziv karsinoma ilerleyişteki öneminden dolayı sınıflamayı değiştirmiştir. EH iki gruba ayrılmıştır (3).

- Atipisiz hiperplazi (non-neoplastik)

- Atipili hiperplazi (endometrial intraepitelyal neoplazi)

2000 yılında bir grup jinekopatolog tarafından endometrial intraepitelyal neoplazi sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemde stromal volümünün toplam doku hacmine oranının ölçüsü olan D-skoru kullanılmaktadır. Bilgisayarlı morfometri ile yapılan değerlendirmeye dayanarak D-puanı belirlenir. Bu sınıflama ile iki grup tanımlanmıştır (4).

- Endometrial hiperplazi
- Endometrial intraepitelyal neoplazi

#### Epidemiyoloji

Endometrial hiperplazi insidansı 18-90 yaş arası kadınlarda 133/100.000'dir. Basit hiperplazi insidansı 58/100.000 iken kompleks hiperplazi insidansı 63/100.000 ve atipik hiperplazi insidansı 17/100.000'dir. Endometrial hiperplazi sıklıkla 50-54 yaş arası tanı alırken 30 yaş altı nadir görülür. Basit ve kompleks hiperplazi insidansı 50-54 yaş arası kadınlarda en yüksek iken, atipili hiperplazi 60-64 yaş arası kadınlarda en yüksektir (5).

#### Risk Faktörleri

Endometrial hiperplazi için risk faktörleri endometrial kanser risk faktörleri ile benzerdir. Progesteron ile karşılanmamış östrojen, endometrial hiperplazi gelişmesinde temel mekanizmayı oluşturur. Artmış body mass index (BMI) (androjenlerin periferik yağ dokusunda östrojene dönüşmesi ile artan östrojen seviyesi), polikistik over sendromu ve

**Tablo-4:** Adjuvan tedavi için risk grupları (LVSI: lenfovasküler alan invazyonu) (34)

Risk grubu	
Düşük	Evre 1 endometrioid, grade 1-2, <%50 myometrial invazyon, LVSI negatif
Orta	Evre 1 endometrioid, grade 1-2, ≥%50 myometrial invazyon, LVSI negatif
Yüksek-orta	Evre 1 endometrioid, grade 3, <%50 myometrial invazyon, LVSI'dan bağımsız
	Evre 1 endometrioid, grade 1-2, LVSI pozitif, invazyon derinliğinden bağımsız
Yüksek	Evre 1 endometrioid, grade 3, ≥%50myometrial invazyon, LVSI'dan bağımsız
	Evre 2
	Evre 3 endometrioid, rezidüel hastalık yok
	Non-endometrioid (seröz veya berrak hücreli veya undifferansiye karsinom ya da karsinosarkom)
İleri	Evre 3 rezidüel hastalık veya evre 4A
Metastatik	Evre 4B

Düşük risk endometrial kanser hasta grubunda adjuvan tedavi önerilmemektedir. Orta riskli hasta grubunda adjuvan brakiterapi vaginal rekürrensi azaltmak için önerilir. <60 yaş hastalar için adjuvan tedavi vermemek de bir seçenektir. Yüksek-orta risk faktörlü hastalar için cerrahi nodal evreleme yapılmış ve nod negatif ise vaginal rekürrensi azaltmak için adjuvan brakiterapi önerilebilirken takip de bir seçenektir. Yüksek-orta risk grubunda olup cerrahi nodal evreleme yapılmamış ve LVSI pozitif hastalarda pelvik rekürrensi azaltmak amacıyla adjuvan eksternal beam radyoterapi (EBRT) önerilirken grade 3 ve LVSI negatif hastalarda vaginal rekürrensi azaltmak için sadece adjuvan brakiterapi önerilmektedir. Yüksek risk hasta grubunda genel olarak artmış pelvik rekürrens ve uzak metastaz riski mevcuttur. EBRT, yüksek risk hasta gruplarında pelvik kontrolü maksimumda tutabilmek için standart tedavidir. Kemoterapinin rolü ise birçok çalışmada araştırılmış, tartışmalı bir konudur. Seröz ve berrak hücreli tümörlerde tam evreleme sonrası kemoterapi düşünülebilir. Kemoterapi için standart yaklaşım 3 hafta aralıklı 6 siklus karboplatin ve paklitakseldir (34).

### Prognoz ve Takip

Endometrium kanserinin prognozu hastalığın evresine, grade ve alt histopatolojik tipe bağlıdır. Hastaların çoğu erken evrede yakalandığı ve endometrioid tipte olduğu için genellikle prognozları iyidir. Evre 1 hastalık için beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %80-90'dır. Evre 2 için % 70-80 iken evre 3 ve 4 için %20-60'tır (45,46).

Endometrium kanseri tedavisi sonrası takipteki amaç tedavi edilebilir nüks hastalığı saptamak ve hastanın yaşam süresini uzatmaktır. Endometrium kanseri nüksleri genel olarak lokaldır ve tedavi edilebilir. Takipte ilk 2 yıl 3-6 ayda bir daha sonra 6 ayda bir muayene önerilmektedir. Spekulum ile vajinal cuff incelenmeli, pelvik ve rektovajinal muayene yapılmalıdır. Hasta yeni gelişen kilo kaybı, vajinal kanama, pelvik ağrı gibi nüks bulguları açısından sorgulanmalıdır. Cuff rekürrensini saptayabilmek için vajinal smear alınmalı ve akciğer filmi çektilmelidir. Klinik şüphe olan hastalara BT veya PET-CT ile ileri inceleme yapılmalıdır (47).

### Kaynaklar

1. Tavassoli F, Devilee P (eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon 2003; 217-228.
2. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman, et al. Uterine corpus. In: Histological Typing of Female Genital Tract Tumours, 2nd ed., Springer-Verlag, New York 1994. p.13.
3. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. Geburtshilfe Frauenheilkd 2015; 75:135
4. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. Gynecol Oncol 2000; 76:287.)
5. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 2009; 200:678.e1.
6. Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ, et al. Management of Endometrial Hyperplasia. RCOG/BSGE

- Green-top Guideline No. 67. 2016;67:2-30 [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg\\_67\\_endometrial\\_hyperplasia.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf)
7. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010; 28:788.
  8. Reed SD, Newton KM, Garcia RL, et al. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2010; 116:365
  9. Zaino R, Carinelli S G, Ellenson L H, Lyon: WHO Press; 2014. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors; pp. 125–126
  10. Matsuo K, Ramzan AA, Gualtieri MR, et al. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2015; 139:261
  11. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016 Jan;27(1):e8
  12. Shen ZQ, Zhu HT, Lin JF. Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2008;112:465-7
  13. Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2015 May;125(5):1272-8
  14. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87
  15. Gultekin, M., Kucukyildiz I, Karaca MZ, Dundar S et al., Trends of Gynecological Cancers in Turkey: Toward Europe or Asia? *Int J Gynecol Cancer*, 2017. 27(8S Suppl 1): p. S1-S9)
  16. *Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: Update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. CA Cancer J Clin* 2001; 51:38.
  17. Creasman WT. Adenokarsinoma of the Uterus. In *Clinical Gynecologic Oncology*. Ed. By DiSaia PJ, Creasman WT. 7TH Ed. Mosby Elsevier 2007;5:147-184.
  18. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol*. 2014 Aug;134(2):385-92
  19. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1394. Reaffirmed 2019
  20. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20:748.
  21. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:580.e1
  22. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *BMJ* 2019; 366:l4693
  23. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014; 15:e268
  24. WHO Classification of tumours of the female reproductive organs, 4, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Eds), World Health Organization, 2014. p.126, 150
  25. Xiong J, He M, Jackson C, et al. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1231
  26. Quddus MR, Sung CJ, Zhang C, Lawrence WD. Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in "mixed-type" endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases. *Reprod Sci* 2010; 17:673
  27. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
  28. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer* 2002; 96:338
  29. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018 May;131(5):e124-e129.
  30. Renaud MC, Le T, Bentley J, Farrell S, Fortier MP, Giede C, et al. Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:380–3
  31. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Jul;116(1):160-7
  32. McKenney, J.K. and T.A. Longacre, Low-grade endometrial adenocarcinoma: a diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol*, 2009. 16(1): p. 1-22. 6.
  33. Leitao, M.M., Jr., et al., Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 2009. 113(1): p. 105-8.

34. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Jan;26(1):2-30
35. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 May;105(2):103-4
36. Wethington, S.L., et al., Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol*, 2009. 115(1): p. 18-25
37. Takeshima, N., et al., Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol*, 2001. 82(3): p. 470-3.
38. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009; 27:5331
39. usimano MC, Simpson AN, Dossa F, et al. Laparoscopic and robotic hysterectomy in endometrial cancer patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of conversions and complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Nov;221(5):410-428.e19
40. Favero G, Anton C, Silva e Silva A, et al. Vaginal morcellation: a new strategy for large gynecological malignant tumor extraction: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2012; 126:443
41. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008 Apr;109(1):11-8.
42. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1506-9
43. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
44. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017; 146:405.
45. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1141.
46. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S105.
47. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol*. 2014 Aug;134(2):393-402