

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ ENDOMETRİUM KANSERİ UTERİN SARKOMLAR

Prof. Dr. Bülent Berker

Endometrial Hiperplazi

Endometrial bezler ve stromada
proliferatif değişiklikler olması

Yapısal

Basit (glandüler/kistik)

Kompleks (adenomatöz)

Sitolojik

Normal

Atipik

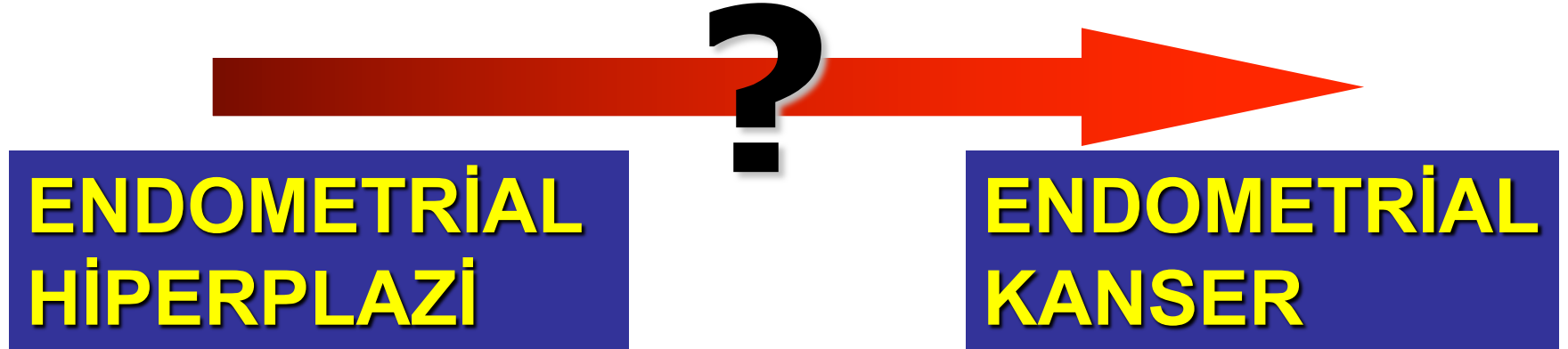
Endometrium kanseri için öncül

Endometrial Hiperplazi: Etyoloji

- Endometriumun uzun süreli, progesteronla karşılanmamış endojen veya ekzojen östrojenle uyarılması

- Anovulatuvar siklus
 - Adölesan dönem
 - Polikistik over
 - Perimenopozal dönem
- Aşırı endojen estrojen salınımı
 - Granuloza hücreli tümör, tekoma
 - Adrenokortikal hiperplazi
 - Obezite
- Eksojen estrojen alımı
- Tamoksifen

Endometrial Hiperplazi: DOĞAL SEYİR



Olgular sıklıkla semptomatik olup tedavi gördüğünden doğal seyri takip edilen olgu sayısı sınırlı

Sınıflama

ISGP sınıflaması 1984
(International society of gynecological
pathologists)

<i>Endometrial Hiperplazi</i>	<i>Persistans (%)</i>	<i>Regresyon (%)</i>	<i>Kanser (%)</i>
<i>Basit Atipisiz</i>	19	80	1
<i>Kompleks Atipisiz</i>	17	79	3
<i>Basit Atipili</i>	23	69	8
<i>Kompleks Atipili</i>	14	57	29

Endometrial Hiperplazi: Premalign Potansiyel

- Maligniteye progresyonda yapısal değişikliklerden daha önemlisi nükleer atipinin varlığıdır
- **Nükleer atipi**
 - Hücresel polarite kaybı
 - Nükleusun büyümesi ve nükleus/sitoplazma oranında artış
 - Düzensiz nükleus yapısı
 - Belirgin hiperkromatik değişiklikler
- **Atipik hiperplazinin invazive kansere progresyon riski %5-25**
 - 5 yıl veya daha uzun sürede, yavaş bir süreç
 - Postmenopozal hastada risk daha fazla

Endometrial Hiperplazi: Malignite Riski

Patoloji	Regresyon (%)	Persistans (%)	Kansere Progresyon (%)
Basit	80	19	1
Kompleks	80	17	3
Basit atipili	69	23	8
Kompleks atipili	57	14	29

170 olgu, ortalama 13.4 yıl takip

Kurman RJ. Cancer 1985

Endometrial Hiperplazi: Malignite Riski

- **Atipisiz hiperplaziler %2'den az oranda karsinomaya progresyon gösterir ve bu süreç 10 yıldan daha kısa değildir**
- **Atipili hiperplaziler olguların %23'ünde karsinomaya progresyon gösterir ve bu süreç ortalama 4 yıldır**

Kurman RJ. Cancer 1985

Endometrial Hiperplazi ve endometrial kanserin birlikte olma olasılığı

- Endometrial biyopsi veya küretaj örneğinde atipili hiperplazi saptandığında beraberinde endometrial kanser bulunması riski en az **%17-25**

Kurman RJ. Cancer 1982

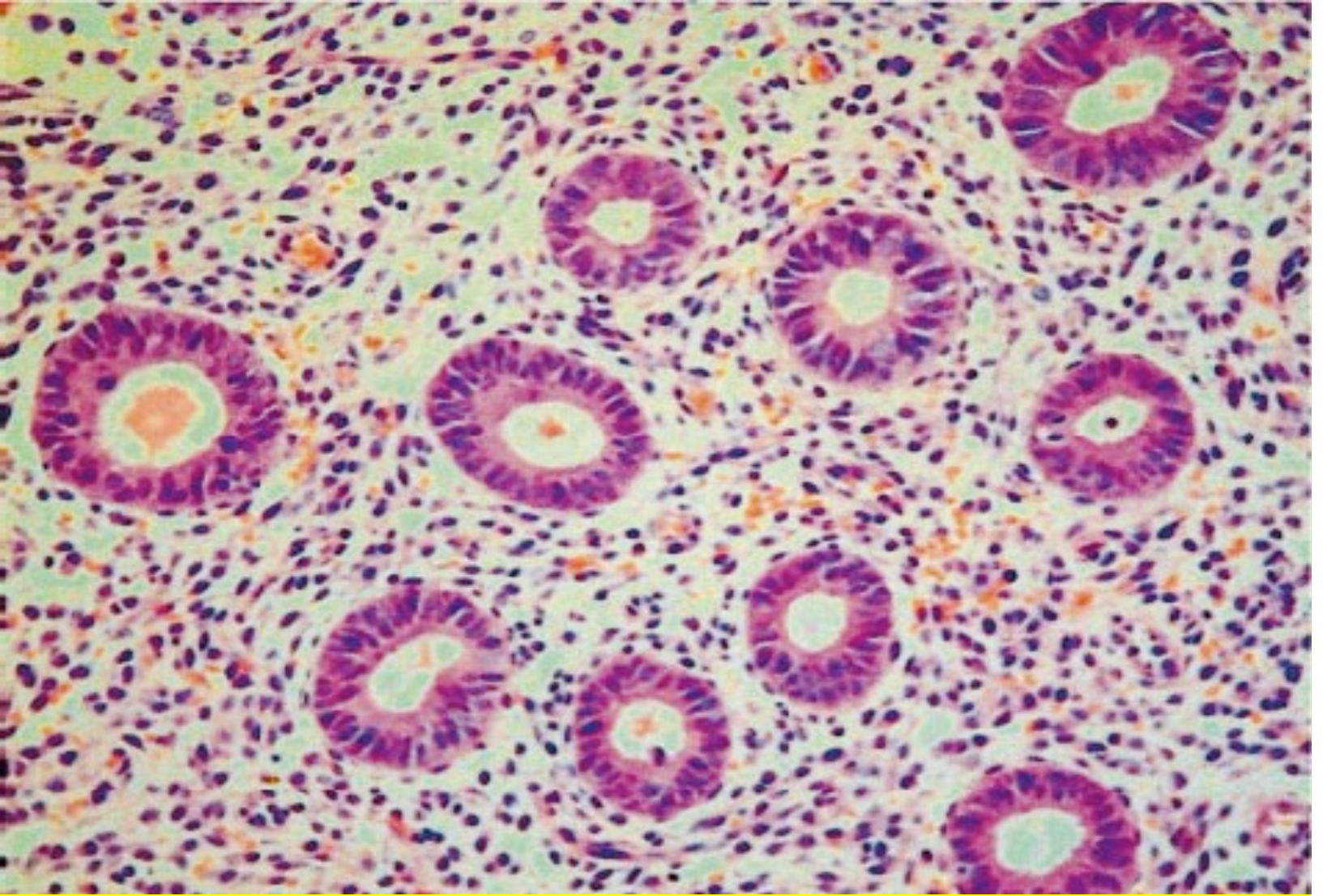
King A. Am J Obstet Gynecol 1984

Patoloji

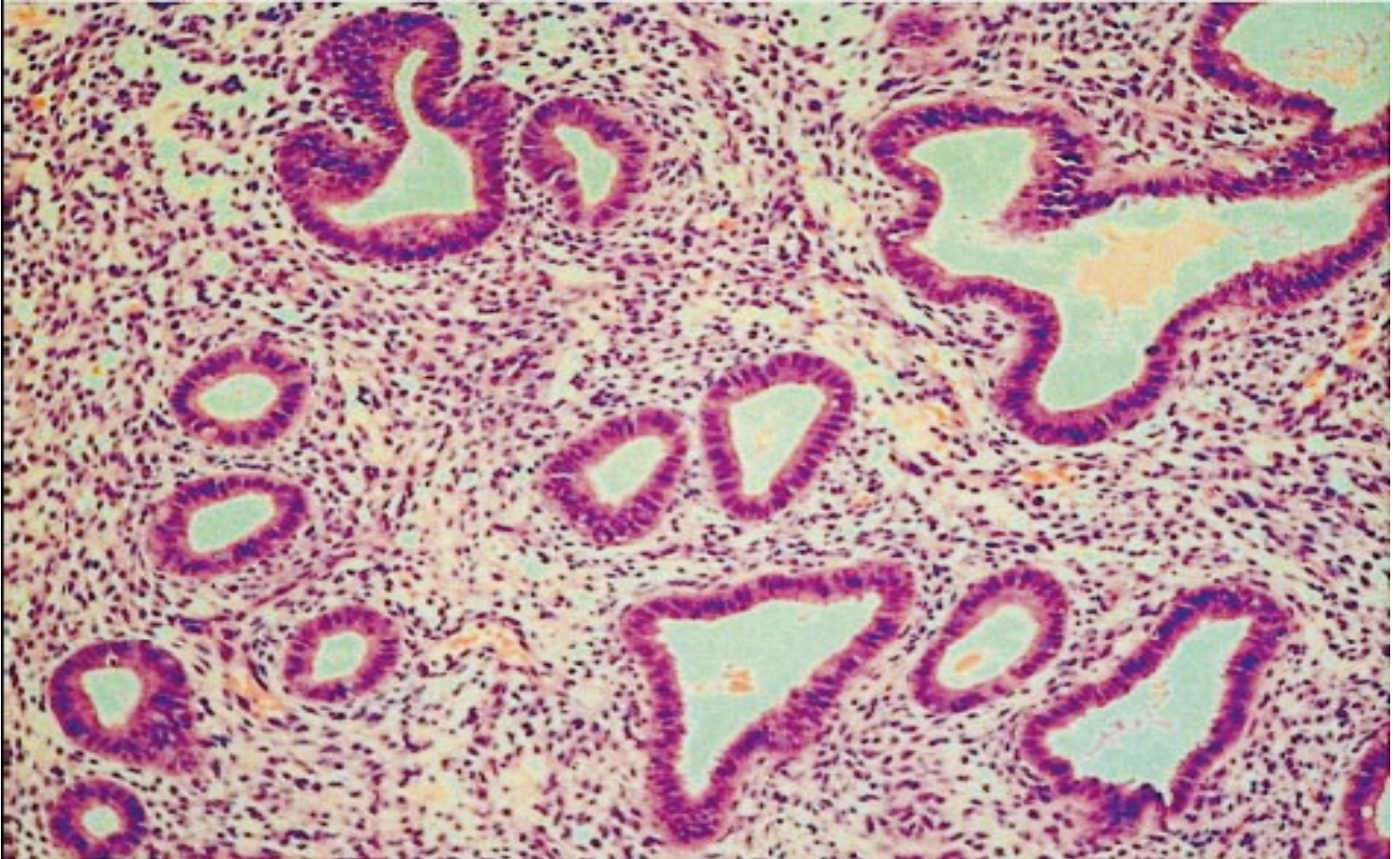
Basit: bezlerde artış

Kompleks: bezlerde artış ve yapısal bozukluk

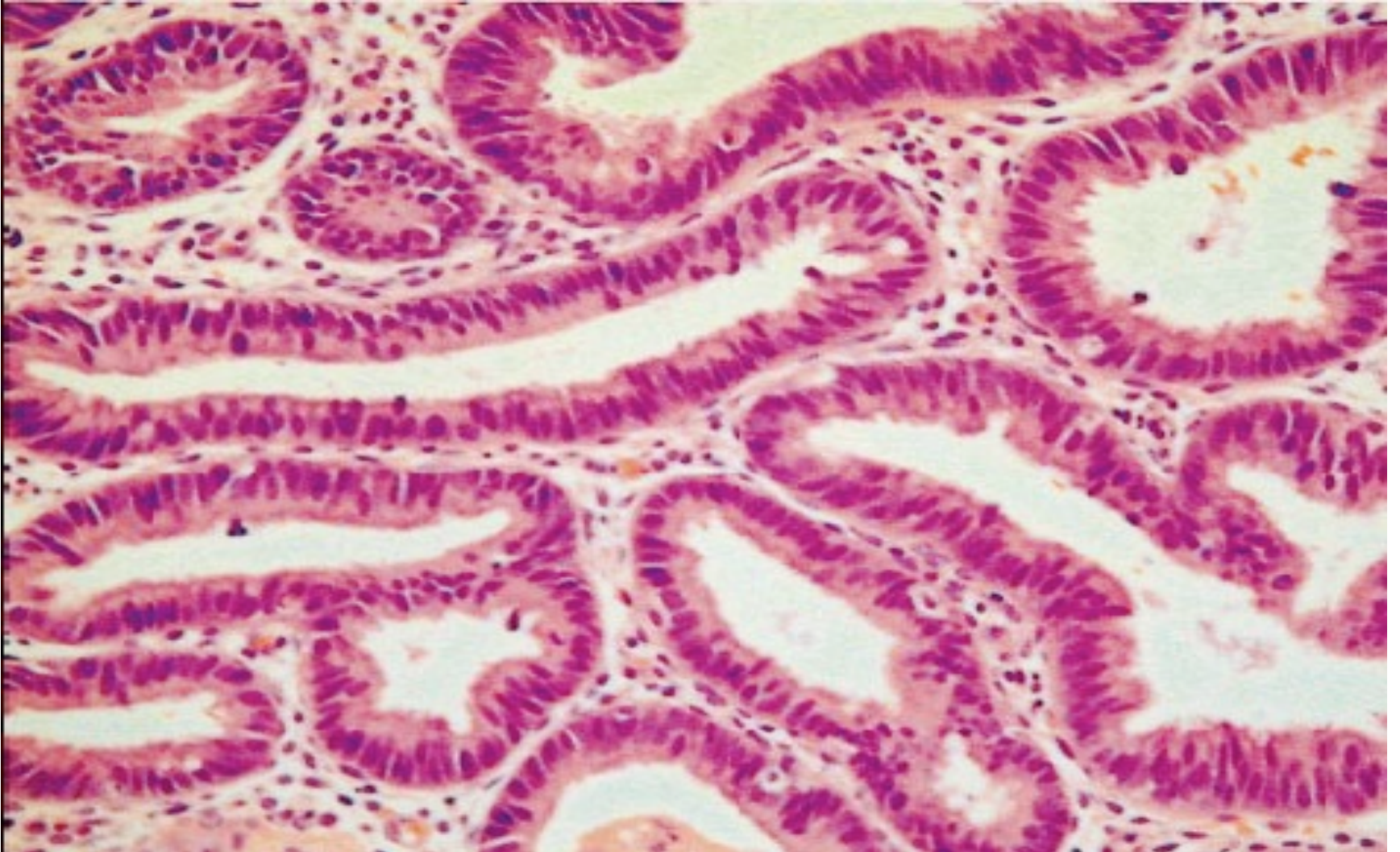
Atipi: nükleer atipi,
lümene papiller gelişim,
interglandüler köprüleşmeler,
eozinofili



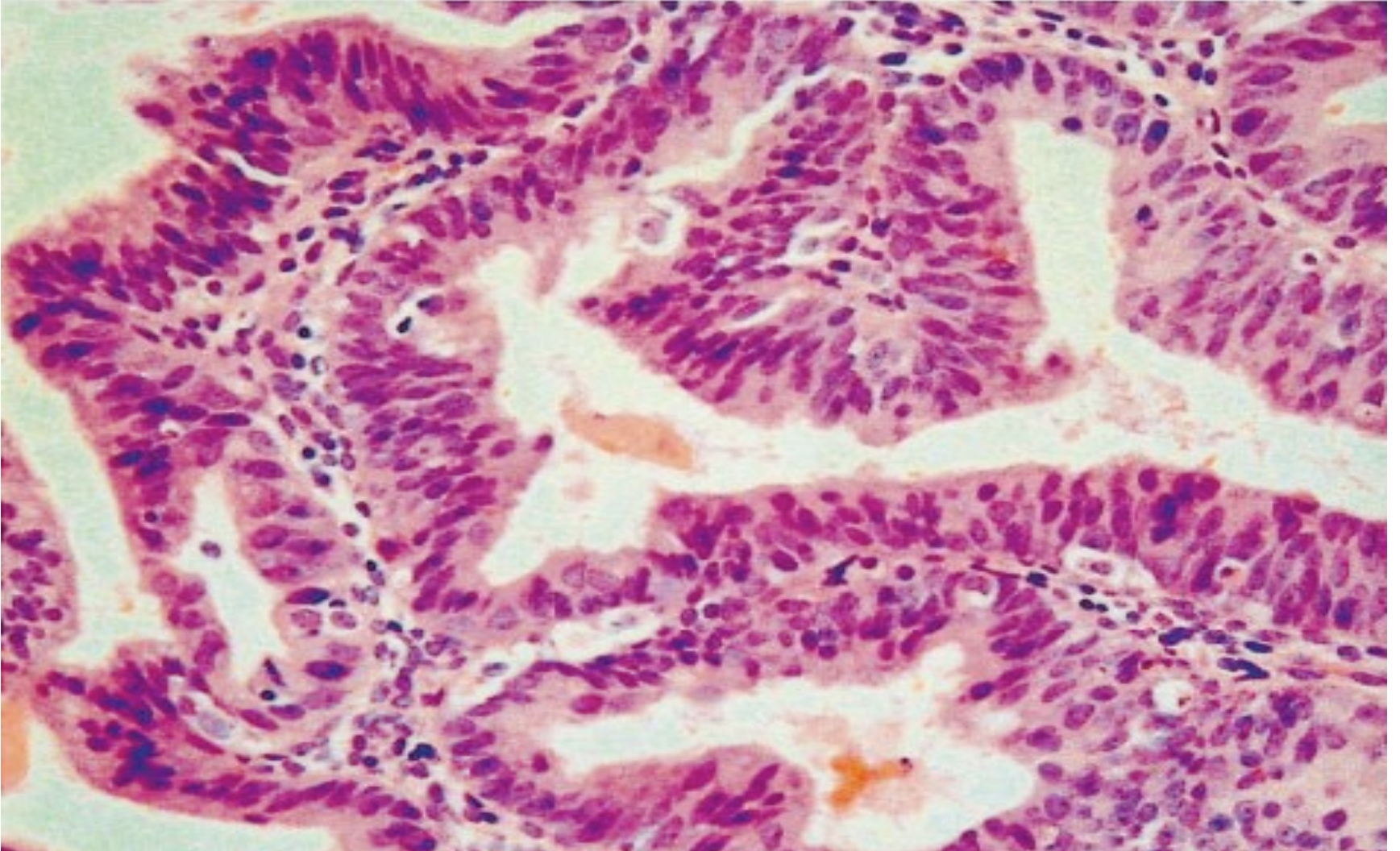
Normal proliferatif endometrium: bezler düzgün sınırlı ve tübüler



- Basit EH: sayıca artmış ve dilate, kistik hal almış bezler



Kompleks EH: bezlerde kalabalıklaşma, arada dar bir stroma, sitolojik atipi Ø



Atipili EH: Bez epitelinde fokal nükleer polarite kaybı, nükleus şekil ve büyüklüğünde varyasyon

Tanı

1) Transvajinal USG:

- Noninvaziv ve ucuz
- Ancak yeterli değil
- Postmenopozal eşik değer 5 mm olarak alındığında EH ve endometrium ca tanısında;

Sensitivite: %90

Spesifisite: %48

PEPI Trial; 1997

Tanı

2)Endometrial biyopsi (Dilatasyon ve Kürataj):

D&C ALTIN STANDART

- Pipelle endometrial küret, Karman kanülü, Novak küret
- Etkili ve ucuz
- Doğruluk değeri: %76.7-92

Xie et al.; Gynecol Oncol. Issue 1, Jan 2002

3)Histeroskopi:

- Histeroskopi eşliğinde biyopsi:
 - sensitivite: %84,5
 - spesifisite: %100

Garuti et al.; J Min Invasive Gyn. Issue 4, 2006

Endometrial Hiperplazilerde Klinik Yönetimini Etkileyen Faktörler

- Hiperplazinin tipi ve malignite potansiyeli
- Hastanın yaşı ve fertilité arzusu
- Hastanın genel sağlık durumu
- Hastanın takip için uygunluđu
- Birlikte olan diğer risk faktörleri

Endometrial Hiperplazilerde Tedavi Seçenekleri

- Medikal Tedavi
 - Progestinler
 - Oral kontraseptifler
 - Ovulasyon indüksiyonu
 - Danazol
 - GnRH analogları
- Cerrahi Tedavi
 - Histerektomi
 - Endometrial rezeksiyon veya ablasyon
 - Dilatasyon ve küretaj
- Belirlenmiş bir etken var ise ortadan kaldırılması

Tedavi

Progesteron:

- Dimethisterone 75mg/gün 6 hafta
- MPA 10-20mg/gün 3 ay
- Megesterol 150mg/gün 8 hafta
- LNG'li RIA 1 yıl (20mcg levonorgestrel/gün)

***Reprodüktif dönemde cevap %90**

***Atipik hiperplazili hastalarda P tedavisi sonrası %25 tekrar hiperplazi gelişir.**

Marsden et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15

Tedavi

EH'de Histerektomi Endikasyonları:

- Medikal tedavinin yetersizliği (%11)
- Hastalığın ilerlemesi korkusu (%54)
- Hastanın isteği (%12)
- Persistan semptomlar (%23)

Clark et al. Eur J Obs&Gyn Reprod 125 (2006)

40 yaş ve altı Endometrial Hiperplazili Hastaların Klinik Yönetimi-I

Atipisiz Hiperplazi

D&C \pm
Histeroskopi

Progestin
Oral kontraseptif
Ovulasyon
indüksiyonu

endometriyal biyopsi/3-6 ay

40 yaş ve altı Endometrial Hiperplazili Hastaların Klinik Yönetimi-II

Atipili Hiperplazi

Progestin
Ovulasyon ind.
Oral kontraseptif

Histerektomi

endometriyal biyopsi/3-6 ay

40 yaş ve üstü Endometrial Hiperplazili Hastaların Klinik Yönetimi-I

Atipisiz Hiperplazi

Progestin

D&C (\pm Histeroskopi)
< 50 yaş, takip

Histerektomi
(Diğer nedenlerle)

Endometrial biyopsi/3-6 ay

40 yaş ve üstü Endometrial Hiperplazili Hastaların Klinik Yönetimi-II

Atipili Hiperplazi

Cerrahi yüksek riskli veya
40-50 yaş arası olgular:
Progestin

Endometrial biyopsi/3-6 ay

Histerektomi

ENDOMETRİUM KANSERİ

4. kanser

Kadınlardaki en sık

Genital kanser

■ ABD'de 2004 yılı için:

◆ Yeni olgu sayısı :40.320

◆ End. Ca'dan ölüm :7.090

Risk Faktörleri

- Endometrial hiperplazi
- Eksojen estrogen kullanımı (HRT)
- Obesite
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Erken menarş, geç menapoz
- Kronik anovulasyon (örn.:PKOS)
- Nulliparite
- Pelvik RT
- Tamoksifen tedavisi
- Hipotiroidi

Koruyucu Faktörler

- Kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımı (yaklaşık %50)
- Düşük sosyoekonomik statü
- Sigara kullanımı (over fonk. bozarak)
- Multiparite
- Yağdan fakir diyet

Tipleri

Tip I (%80)	Tip II (%20)
Genç	Yaşlı
Estrojen bağımlı	Estrojen bağımsız
EH zemininde	Atrofik endometriumda gelişim
İyi prognoz	Kötü prognoz
İyi diferansiyasyon	Az diferansiyasyon
Obezite ve DM ile ilişkili	İlişki yok
Yüzeyel myometrial invazyon	Derin myometrial invazyon sık
Endometrioid ve müsinöz tipler sık	Seröz, clear cell, anaplastik tipler sık

Moleküler Biyoloji:

Endometrium kanserinde etkilenen genler		
Onkogenler	Tümör supressor genleri	Kemorezistan gen ekspresyonu
K-ras HER-2/neu	p-53 PTEN MLH1	MDR1 MRP

Rep. Nov Esteller et al. Oncol 1999

Patoloji:

1) Endometrioid adenokarsinom:

- En sık (%80)
- Normal endometrial bezlere benzeyen bezlerden oluşmuştur.
- İyi diferansiye
- Prognozu iyi
- Sekretuar tip:%2
özellikle erken premenopozal dönemde
prognozu en iyi
- %15-25 skuamoz diferansiyasyonlu alanlar (eskiden adenoakantom/adenoskuamoz karsinom olarak adlandırılırlardı)

Patoloji:

2)Non-endometrioid tipler:

A-müsinöz ca:%5

iyi prognoz

B-seröz papiller adenoca:%3-4

kötü prognoz

overin seröz papiller kanserine benzer

C-berrak hücreli ca:%5

en agresif klinik ve en kötü prognoz

D-skuamoz ca:kötü prognoz

Tarama

Etkili tarama yöntemi yoktur...

Ancak yüksek riskli grupta TV-USG ile tarama yapılabilir.

-HRT alan postmenopozal kadınlar

-endometrium, meme, barsak ve over ca için aile öyküsü olanlar



endometrium kalınlığı > 5mm

→ endometrial biopsi

Belirti ve Bulgular

- Vajinal kanama (%90)
- Pelvik ağrı (%10)
- Premenopozal dönemde irregüler kanamalar
- Pelvik muayenede uterus normalden büyük olabilir
- En sık yükselebilen tümör belirteci:CA-125 ancak spesifik değil

Endometrium kanserinin öncelikli olarak düşünülmesi gereken durumlar

- Postmenopozal kanama
- Pyometra
- Postmenopozal asemptomatik kadınların Pap-smear örneklerinde endometrial hücre saptanması(özellikle atipik)
- Perimenopozda görülen intermenstruel ve/veya yoğun kanama varlığı
- Premenopozal dönemde anormal uterin kanama varlığı (özellikle anovulasyon hikayesi ile birlikte)

Tanı

- **Dilatasyon ve küretaj:** En temel tanı yöntemidir, kolay uygulanabilirliği, yeterli endometrial materyale olanak sağlaması ve düşük maliyeti avantajlarıdır
- **Endometrial biyopsi(pipelle):** Daha az invaziv olmakla beraber %10 yanlış negatif sonuç verir. Tüm endometrial doku örneklenmez
- **Pap-smear:** Tüm endometrium kanserli hastaların sadece %50'sinde kanser hücresi pap-smear'de görülebilir
- **Histeroskopi:** Rutin olarak önerilmemektedir. Maliyeti fazla ve D&C'ye tanısal bir üstünlüğü gösterilmemiştir
- **Transvajinal USG:** Endometrium kalınlığı ve düzensizliği göstermede kullanılır, taramada yeri vardır.
- **BT, MRG:** Sadece bazı özel durumlarda

EVRELEME

1971'de FIGO tarafından önerilen klinik evreleme sisteminin yetersiz olduğu gösterilmiştir. Preoperatif klinik olarak evrelendirilen bir kısım hastanın cerrahi olarak daha yüksek evreye sahip oldukları saptanmıştır (upstaging)

SONUÇ

CERRAHİ EVRELEME
1988 FIGO

Endometrium Kanseri

1988 FIGO Cerrahi Evrelemesi

Evre	Grade	Tanımlama
Ia	G123	Tümör endometriumda sınırlı
Ib	G123	%50'den az miyometrial invazyon
Ic	G123	%50'den fazla miyometrial invazyon
IIa	G123	Endoservikal mukozaya yayılım var
IIb	G123	Servikal stromaya yayılım var
IIIa	G123	Tümör serozayı veya adneksleri tutmuş, peritoneal sitoloji pozitif
IIIb	G123	Vajinal metastaz
IIIc	G123	Pelvik veya paraaortik metastaz
IVa	G123	Tümör mesane veya barsak mukozasını tutmuş
IVb	G123	Uzak metastaz (intraabdominal veya inguinal metastaz dahil)

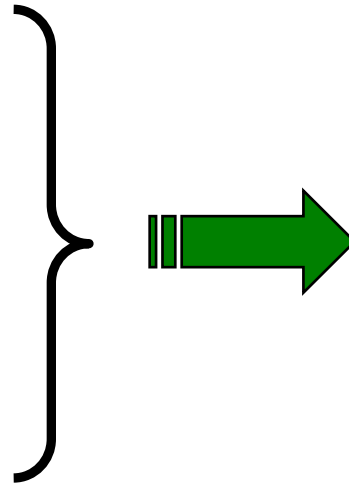
Cerrahi evrelerine göre endometrium kanserli olguların dağılımı

Evre	%
I	73
II	11
III	13

Evreleme

MİNİMUM CERRAHİ EVRELEME!

- Midline insizyon
- Peritoneal sitoloji
- Eksplorasyon
- TAH+BSO



Operasyon
sirasında
patolojik
inceme
yapılır...

FIGO 2000

Yayılım Yolları

- Direkt yayılım
- Eksfoliye hücrelerin transtubal yayılımı
- Lenfatik yayılım
- Hematojen yayılım

Endometrium Kanserinde Tedavi

Cerrahi evrelendirme
(TAH + BSO + PPLND)

Yüksek riskli hasta grubu
(İleri evre, yüksek grade, lenf nodu tutulumu)

Adjuvan Tedavi

Radyoterapi/Kemoterapi

Tedavi

Evre I:

Primer tedavi evreleme cerrahisidir.

- **Ia gr1,2:** adjuvan tedaviye gerek yok
- **Ia gr 3:** adjuvan RT?
- **Ib gr 1-2:** adjuvan RT?
cuff rekürrensini engellemek için brakiterapi verilebilir.
- **Ib gr 3, Ic:** cerrahi+pelvik RT+ intravajinal brakiterapi

Evre II:

- TAH+BSO+PPLND sonrasında adjuvan RT

Tedavi

Evre III:

- Cerrahi debulking ve ardından adjuvan RT
- Hormonal (MPA, megestrol asetat, tamoksifen, aminoglutetimid) ve sitotoksik (doksorubisin, sisplatin, siklofosfamid) tedavi de palyatif olarak eklenebilir. Özellikle ileri yaşta, cerrahiye tolere edemeyecek hastalarda uygulanır.

Evre IV:

- Mümkünse cerrahi debulking ve ardından kemoradyoterapi

Prognoz

cerrahi evre	5 yıllık sağkalım (%)
I	87
II	76
III	59
IV	18

Creasman et al. J Epidemiol Biostat 2001;6

Prognostik Faktörler

En önemli prognostik faktör **Cerrahi**
EVRE'dir.

- Yaş
- Histolojik tip
- *Histolojik grade*
- *Myometrial invazyon*
- *Lenfovasküler aralık tutulumu* **evre**
- *Tümör büyüklüğü*
- *Peritoneal sitoloji*
- Hormon reseptör durumu
- DNA plöidi ve diğer biyolojik belirteçler
- Tedavi tipi

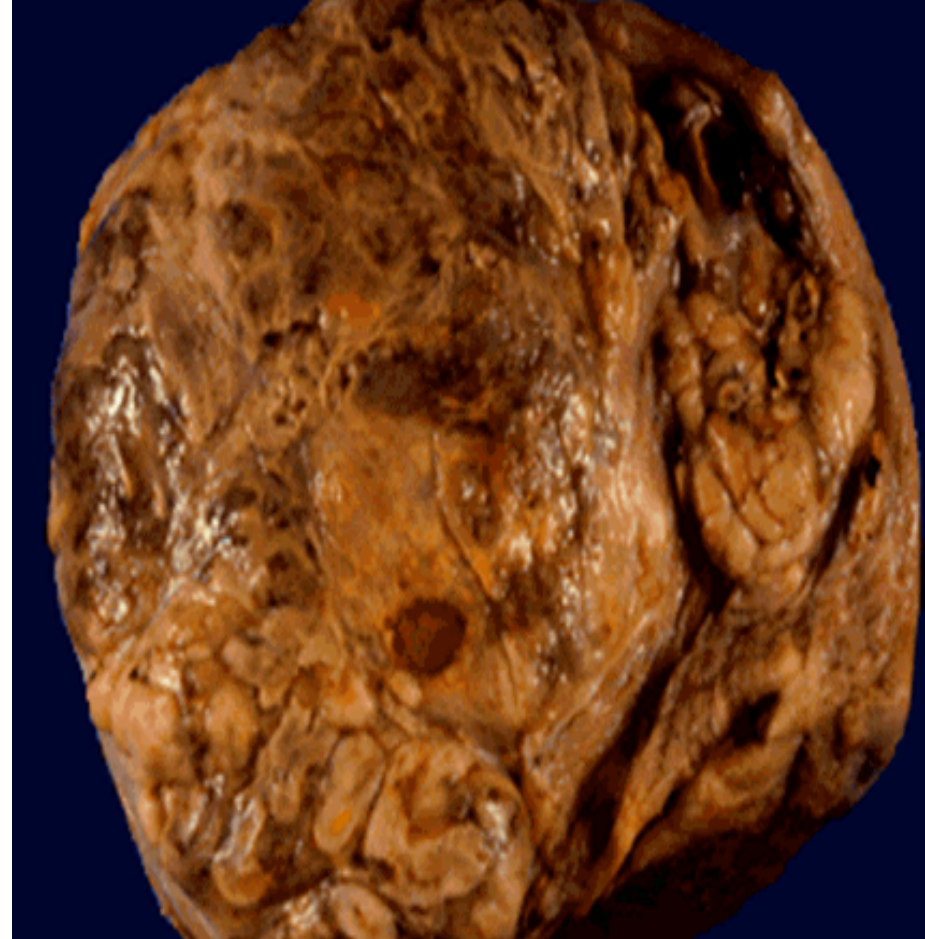
FIGO

Rekürrens

- %70-90 ilk 2 yıl içinde
- Erken evrelerde %14
- Evre IIIc'de %45
- Rekürrens \leq 2 cm : sadece RT
- Rekürrens $>$ 2 cm : Rekürren kitlenin eksizyonunu takiben RT
- Cuff rekürrensi kötü prognozludur.

UTERUS SARKOMLARI

- Nadir
Uterus tümörlerinin %3'ü
Yıllık insidans: 0.9-4.7/100.000
(ABD)
- Hızlı seyirli
- Kötü prognozlu
- 40-60 yaş arasında pik
- Hızlı büyüyen (doubling time:
4 hafta)
- Biyolojik davranışın temel
göstergesi: **MİTOZ SAYISI**



Risk Faktörleri

- Pelvik radyasyon (vakaların %10-25'i)
- Siyah ırk
- Uzun süreli tamoksifen tedavisi

Wickerkam et al. 2002. J Clin Oncol Jan 2002

- Parite ve menarş-menopoz dönemleriyle ilişkisi net değil.
- Henüz kesin olarak belirlenememişse de karşılanmamış östrojenin özellikle MMT'e sebep olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Uterin Sarkomların Ober Sınıflaması (1959)

HOMOLOG

HETEROLOG

Pür

Pür

Stromal sarkom

Rabdomyosarkom

Leiomyosarkom

Kondrosarkom

Anjiosarkom

Osteosarkom

Fibrosarkom

Liposarkom

Mikst

Mikst

Karsinosarkom

Mikst müllerian tümör
(Mikst mezodermal tümör)

Uterin Sarkomlarda GOG Sınıflaması*

- **Mikst müllerian sarkom (MMT)**
 - Homolog (**karsinosarkom**)
 - Heterolog (mikst mezodermal sarkom)
- **Leiomyosarkom (LMS)**
- **Endometrial stromal sarkom**
- **Diğer uterin sarkomlar**

DiSaia FS, Creasman WT
Clinical Gynecologic Oncology; 2002

**Klinik pratikte görülme sıklığına göre*

Uterin Sarkomların Evrelemesi

- **Spesifik bir evrelendirme sistemi yok**
- **Endometrium Ca FIGO evreleme sistemi kullanılıyor**
- **Evre I → Hastalık korpusta sınırlıdır**
- **Evre II → Sarkom korpus ve servikse sınırlıdır**
- **Evre III → Pelvise yayılım vardır**
- **Evre IV → Pelvis dışı yayılım vardır**

Sarkomların %50'si evre I'dir

SARKOMLAR

- **Mikst müllerian sarkomlar en sık görülür**
 - Homolog, Heterolog
 - Klinik prezentasyon: kanama
 - Endometrial biyopsi: %90 (+)
 - Lenf nodu metastazı sık
- **Leiomyosarkomlar ikinci en sık**
 - Daha agresiv seyir
 - Asıl yayılım hematojen
 - Klinik prezentasyon: kitle

KLİNİK

- **Anormal vajinal kanama (%77-95, lekelenme-profüz kanama)**
- **Pelvik ağrı (%35, kolik tarzında)**
 - LMS (%20-43 erken semptom)
- **Büyüyen abdominal kitle, bol kötü kokulu akıntı**
 - Uterin büyüme – pelvik kitle (%20-50 karsinosarkom)
- **Hızlı büyüyen leiomyoma veya uterus**
 - Hızlı uterin büyüme nedeniyle TAH (%2.6 LMS)
- **Leiomyomanın sarkom çıkma olasılığı**
 - 40 y → %0.2, 50 y → %0.9, 60 y → %1.4, 70 y → %1.7

Leiomyosarkom

- 45-55 yaşlarında sık
- Myom nodülü içinde % 0,7 görülür.
- Myomdan ayrı olarak gelişir.
- Pelvik **kitle**, ağrı, anormal uterin kanama ile prezente olur.
- Hematojen yayılım
- Preoperatif tanı güçtür.

LMS'DA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

- **Menopozal status (Yaş)**
- **Mitoz sayısı**
- **Grade**
- **Nekroz**
- **Ploidi (Diploid → 78 ay / anöploid → 35 ay)**
- **Evre**

Miks Mesodermal Tümör (MMT)

- Genellikle yaşı grupta
- Postmenopozal ***kanama*** veya kitle ile prezente olurlar.
- Endometrial patoloji %90 (+)
- Lenf nodu metastazı sıktır.



Endometrial stromal sarkom

- 42-53 yaşlarında sık
- Uterus sarkomlarının %15-25'i
- Sıklıkla vajinal ***kanama*** ile prezente olur.
- Preoperatif biyopsi ile tanı konulabilir.

Yayılım Yolları

- Lokal
- Erken hematojen met.
- Lenfatik met.
- İntraperitoneal yayılım

UTERUS SARKOMLARINDA TEDAVİ

- **Cerrahi**
- **Radyoterapi**
- **Kemoterapi**
- **Hormonal tedavi**
- **Kombine tedavi**

UTERUS SARKOMLARINDA CERRAHİ TEDAVİ

- **Tedavinin temelini oluşturur**
- **Cerrahinin genişliği histolojik sub-tipe ve hastalığın evresine göre değişir**
- **Standart yaklaşım TAH + BSO' dur**
- **Sitolojik ve patolojik örnekler alınabilir**
- **ER ve PR analizi yapılabilir**

ADJUVAN RADYOTERAPİ ENDİKASYONLARI

- **Tartışmalıdır**
- **Randomize prospektif çalışmalar yoktur**
- **Mevcut çalışmalarda bias önemli bir sorundur**
- **Dikkatli bir evrelemeden sonra, mitoz sayısı 10'dan fazla olan, ektrauterin pelvik hastalık saptanan ve derin myometrial invazyon gösteren olgulara prognozu iyileştirmek amacıyla verilebilir**
- **Pelvis dışı uzak metastazlara olan hastalarda yersizdir**

UTERUS SARKOMLARINDA KEMOTERAPİ

- İleri evre ve rekürren hastalıkta etkilidir
- Erken evrede bile rekürrens oranları yüksektir (%50)
- Rekürrenslerin çoğu uzak organlardadır
- Farklı histolojik tiplerin kemoterapiye cevabı farklıdır

HORMON TEDAVİSİ

- **Değişik uterin sarkomlarda ER (+) %55.5, PR (+) %55.8**
- **ESS'da reseptör düzeyi daha yüksek bulundu (1)**
- **ESS'un akciğer metastazlarınınin MPA'a iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (2)**

Prognoz

- **Prognoz kötü**

5 yıllık sağkalım

Evre I %50-60

Evre II-IV %15

- **Yüksek rekürrens oranları**

– Evre I %50

– Evre II-IV %90

Bu nedenle adjuvan tedavi önemli...

Adjuvan Tedavi

- RT: pelvik rekürensi azaltır, sağkalıma katkısı yoktur, palyatif
- KT:
 - Erken evrede tek ajan (Doksorubisin)
 - İleri evrede kombine tedavi (Doxo+Cisplatin + İfosfamid)
- Rekürens
 - Genellikle uzak metastaz
 - Soliter metastazlarda cerrahi
 - Ana tedavi kombine KT

US SONUÇ

- US nadir görülen kötü prognozlu tümörlerdir
- Primer standart yaklaşım TAH + BSO'dur
- Bazı olgularda ve tiplerde cerrahi evreleme yararlı olabilir
- İleri evrede debulking'in survive katkısı yok gibidir
- Radyoterapi pelvik kontrolde etkindir, survivi etkilemez
- LMS'da en aktif kemoterapötik ajan doksorubisindir
- MMS'de seçkin ilaç kombinasyonu ifosfamid ve cisplatindir
- ESS'da hormon tedavisi yararlı olabilir