

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE

AYIRICI TANI KRİTERLERİ⁽¹⁾

Yrd. Doç. Dr. Ö. Fahrettin Göze (*), Prof. Dr. Altan İplikçi (**)

ÖZET: Endometrial hiperplazi (EH), kadınlarda disfonksiyonel uterus kanamalarının en sık rastlanan sebebidir. Bilhassa, puberte sonrası-menopoz öncesi döneminde, yani fertilité çağında sık görülürler. Endometrial malign neoplazmaların prekürsörü olmaları bakımından büyük önem taşırlar. Etyolojisindeki en önemli faktör uzamış ve devamlı östrojen etkisidir. Bu stimulus ortalama 30 yıl devam ettiğinde, EH zemininde malign değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. İşte bundan dolayı, EH'lerin teşhis ve tedavisinde çok enerji ve dikkatli davranılmalıdır. Günümüzde EH'lerin teşhisinde "ultrasonografi" gibi bazı yeni tetkik vasıtaları kullanılmaktaysa da, kesin ve ayırıcı tanı ancak histopatolojik incelemeyle konulabileceğinden, patoloji tetkikleri bu alanda önemini korumaktadır. Ayrıca klinikopatolojik korelasyon açısından da histopatolojik sınıflandırmanın önemi büyüktür. İşte bu nedenlerle, biz, bu çalışmada 138 vak'ayı inceledik ve literatür bilgileriyle verilerimizi karşılaştırdık.

ZUSAMMENFASSUNG: Hyperplasien des Endometriums sind die häufigste Ursache der dysfunktionalen Blutungen bei den Frauen. Vor allem kommen sie während des reproduktiven Alter vor. Weil sie die Vorstadium eines Krebses sind, sind sie besonders wichtig. Ätiologisch ist der wichtigste Faktor der anhaltende und länger dauernde Östrogen-Stimulus. Wenn dieser Stimulus ca. 30 Jahre dauert, können auf dem Boden einer endometrialen Hyperplasie maligne Encartugen auftreten. Deswegen muss man für die Diagnose und Therapie der endometrialen Hyperplasien sehr aufmerksam und energisch ausführen. Obwohl heute die neuen Diagnose-Methoden-z.B. Ultraschalldiagnostik-in Anspruch genommen wird, sind die Pathologischen Untersuchungen auf diesem Gebiet immer noch wichtig, weil die exakte und differentiale Diagnose gerade durch die histopathologischen Untersuchungen möglich ist. Ausserdem hat die histopathologische Klassifizierung auch hinsichtlich der klinikopathologischen Korrelation von grösster Bedeutung. Deshalb haben wir 138 Fälle für diese Arbeit untersucht und die Ergebnisse mit der Forschungen der med. Literatur verglichen.

GENEL BİLGİLER

EH'ler glandüler ve stromal elemanların birlikte, sayıca artmış olmasıyla karakterize bir tablodur. Ancak bu artış her zaman aynı derece ve şekilde olmadığından, günümüze kadar EH'ler çok çeşitli şekillerde sınıflandırılmışlardır (1,4,8,11,12,18,20,23,24,25). Bugün genellikle kabul edilen sınıflandırmalarda ise EH'ler:

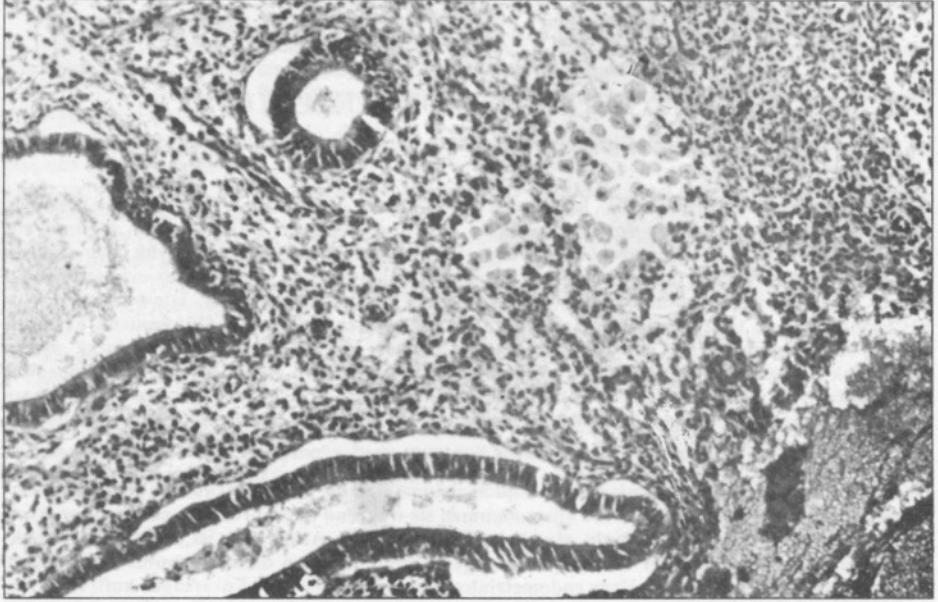
1. Hafif derecede EH,
2. Orta derecede EH,
3. Atipik EH olarak 3'e ayrılmaktadır (12,14,15,18,20,22).

Hafif derecede EH, en sık rastlanan EH formu olup, stratifiye yüksek silindirik epitelle döşeli, farklı büyüklükte kistik dilatasyon gösteren glandlarla karakterizedir. Stromada ve gudde epitel hücrelerinde bol mitoz figürleri görülür. Kistik guddelerden dolayı, "İsviçre peyniri"ne benzetilmiş ve "kistik hiperplazi" olarak da

1 Bu çalışmanın ön bulguları, 14-16/5/1986 tarihleri arasında İstanbul'da toplanan VII. Ulusal Patoloji Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

* Cumhuriyet Üni. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, SİVAS.

** İstanbul Üni. İstanbul Tıp Fak. Patoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi ÇAPA-TOPKAPI-İSTANBUL



Resim 1- Bir hafif derecede E-H vakamızda hücreden zengin stroma içerisinde kistik dilatasyon gösteren endometrial guddeler görülmektedir (H-E x 40)

adlandırılmıştır (11,12,14,19,21). (Resim 1).

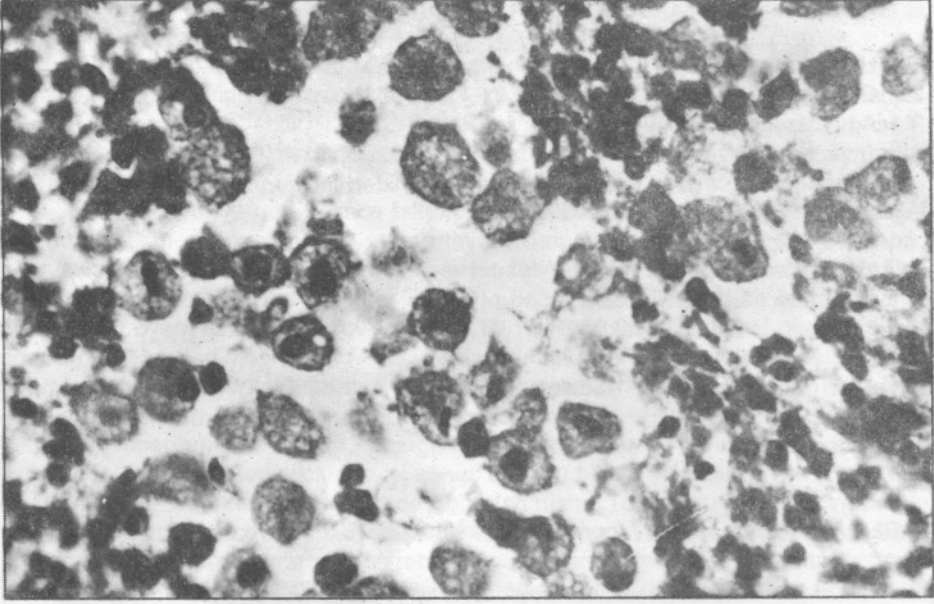
Orta derecede EH'de ise, genel olarak düzensiz sınırlı, sıkışık glandlardan meydana gelen hiperplazi tablosu görülür (5,11,13,14,18,20,22). Fakat bu glandüler sıkışıklık "sırt sırta vermiş" kalabalıklık durumuna ulaşamaz ve nükleer atipi görülmez (14). Hormonal tesirlerin uzamasından doğan bu tablo, histogenez bakımından stromanın proliferasyonu üzerine guddelerin gelişmesinin ağırlık kazanması ile olur. Guddeler ekseriya lokal alanlar şeklinde çoğaldıklarından "adenomatöz hiperplazi" olarak adlandırılmasına yol açan "adenoma benzer" alanlar meydana gelir. Stromada ekseriya hayal hücreleri mevcuttur (11). (Resim 2).

Bunlara karşılık Atipik EH'de, nükleer atipi ve guddelerin "sırt sırta vermiş" lik durumu belirgindir.

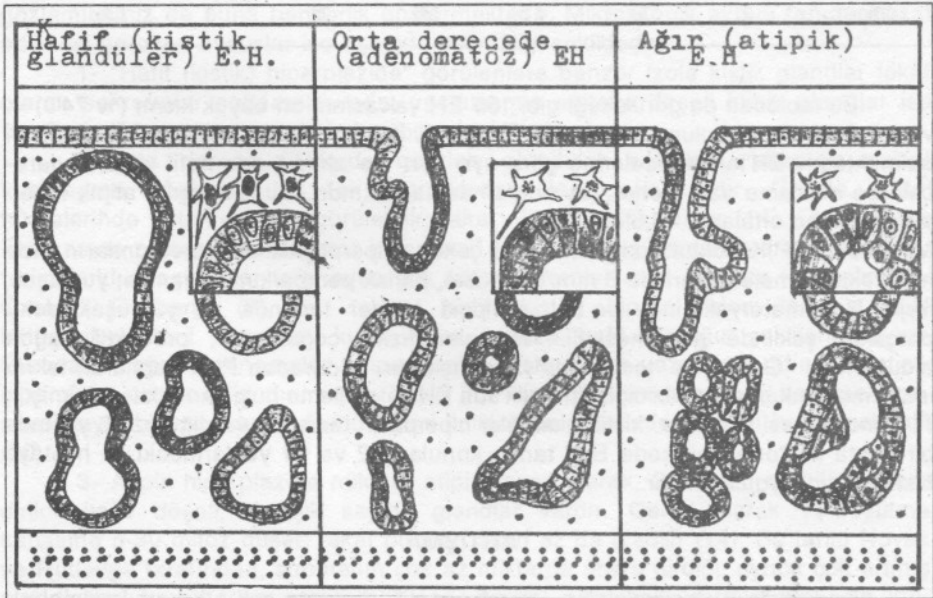
Bunun yanında guddeler düzensiz kenarlıdır. Epitelde stratifikasyon ve polarite kaybı görülür (8,10,13,14,17,18,20,21,22). Bütün bu özellikler Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir.

MATERYAL VE METOD

Çanakkale yöresinde 1985 yılı Mart ayı başından, 1986 yılı Mart ayı sonuna kadar geçen 13 aylık süre içerisinde hafif-EH, orta derecede EH, ağır (atipik) EH, kistik glandüler hiperplazi ve adenomatöz hiperplazi gibi çeşitli tanımlar konulmuş olan vak'aların sayısı 138'dir. Bu materyal, belirtilen sürede Çanakkale Devlet Hastanesi Patoloji laboratuvarına gönderilen vak'alarla özel araştırma vak'alarımızdan oluşmaktadır. Tüm vakalara ait rutin H-E boyası ile boyanan arşiv preparatları retrospektif olarak incelenmiştir.



Resim 2- Bir orta derecede E-H vakamızda stromadaki geniş sitoplazmalı histiyositik gölge hücreleri görülmektedir (H-E x 100).



Şekil 1- Hafif, orta ve ağır derecelerde endometrial hiperplazilerin şematik özellikleri. Hafifden ağır hiperplaziye doğru birim alan başına düşen günde sayısı ve mitoz artmakta, stroma azalmaktadır. Atipik hiperplazide ayrıca epitel atipisi vardır. (22 den değiştirilerek).

BULGULAR

1. Hafif derecede EH
2. Orta derecede EH
3. Ağır derecede EH

Sınıflandırmasına göre retrospektif olarak yeniden incelenmiş olan vak'alarımızın dağılımının şu şekilde olduğu görülmüştür:

Hafif derecede EH: 106 vak'a
Orta derecede EH: 21 vak'a
Ağır (atipik) EH: 6 vak'a

Bunlardan yaşı bildirilen 135' inin yaş ortalaması 42'dir. En genç vak'alarımız 20 yaşında iki hastadır. En yaşlı hastamız 62 yaşındadır. Vak'alarımızın yaş dekadlarına göre dağılımı ise şu şekildedir: (Tablo I).

TABLO I: 135 Endometrial hiperplazi vak'asının dekadlara göre dağılımı

	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	Toplam
Hafif EH	2	12	35	42	16	1	108
Orta EH	-	-	10	8	3	-	21
Ağır EH	-	-	-	6	-	-	6
Toplam	2	12	45	56	19	1	135

Bu tablodan da görüleceği gibi 135 EH vak'asının en büyük kısmı (% 74'ü) 4. ve 5. dekadlarda bulunmaktadır. Bu sayıya 6. dekad da eklenirse, bu oran % 88'i bulmaktadır. EH'ler derecelerine göre ayrı ayrı ele alındığında hafif ve orta derecelerde ortalama yaş, genel yaş ortalamasına yakındır. Buna karşılık atipik hiperplazilerde bu ortalama 48,5'dur.

MAKROSKOPİK bulgularda dikkatimizi çeken, hiperplastik endometriumların taze histerektomi materyallerinde 5 mm.'den kalın, parlak pembe-kırmızı renkte; yumuşak, frajil; P.C. materyallerinde ise bol, polipoid kitleler tarzında ve yumuşak doku parçaları şeklinde görülmesiydi. Hastalarımızın çoğunluğu, prodüktif çağda olduğundan Gestagen tedavisine alınmışlardır. Sonradan P.C. yapılarak tekrar incelemek imkanını bulabildiğimiz 2 vak'ada EH'de gerileme bulguları gözlelenebilmiştir. P.C. incelemesi sonunda "kistik glandüler hiperplazi" tanısına vardığımız 55 yaşında bir hasta ile "orta derecede EH" tanısı konulan 42 ve 51 yaşlarındaki iki hastaya histerektomi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Endometrial hiperplaziler, gerek pratik hayatta çok sık karşılaşılmaları, gerekse endometrial malign neoplazmaların prekürsörü olmaları bakımından, büyük bir klinikopatolojik problem teşkil etmektedir. Ayrıca klasifikasyondaki görüş ayrılıkları da problemin çözümünü güçleştirmektedir (1,2,4,8,9). Bugüne kadar

yapılmış olan bellibaşlı sınıflandırmalar, Tablo II'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

EH'ler kadın hayatının fertil döneminde görülen disfonksiyonel uterinal kanamaların en sık rastlanan sebebidirler (1,3,4,8,9,11,12,13,14,15,18,20,22). Postmenopozal dönemde de görülebilirler (19). Fakat vak'aların % 80'ni üreme çağıının son dönemine rastlar (20). Bizim bulgularımız da % 88 oranı ile buna uygunluk göstermektedir.

EH'nın etyolojisinde başlıca faktör, uzamış ve yüksek östrojen etkisi olmakla birlikte, folikül persistansıyla tekrarlayan anovülatuvar siklus, östrojen yapan neoplazmalar (over tm'leri), polikistik over hastalığı (Stein-Leventhal sendromu), adrenal korteks anomalileri ve diğer endokrin bozukluklar ile eksojen östrojen verilmesi de rol oynayabilir (5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,18,20,22). Deneysel olarak yüksek dozda östrojen verilmesi halinde de, kadın genital traktüsünün bütün kısımlarında ve bu arada endometriumda: metaplastik, hiperplastik ve malign değişikliklerin meydana geldiği bildirilmektedir (12). Biz 138 vak'alık serimizde başlıca etyolojik faktörün hiperöstrojen etkisi olduğunu düşünüyoruz. Zira vak'aların çoğunda uygulanan Gestagen tedavisinden iyi sonuç alındığı bildirilmektedir. 2 vak'amızda bu durum ikinci endometrial biopsi ile de doğrulanmıştır. Total histerektomi uygulanan vak'alarımızda ise overlerde multipl folikül kistleri mevcuttu. Ayrıca bir servikal polip eksizyonundan sonra total histerektomi uygulanan ve endometriumunda "senil kistik hipeplazi" tespit edilen bir hastamızda, overlerde "bilateral tekoma" bulunmaktaydı. Etolojik tablosu bu derecede geniş olan EH'nın yol açtığı klinik tabloların da aynı derecede çeşitli olduğu, kanama miktarının, hiperplazinin derecesiyle doğru orantılı olmadığı bilinmektedir. Yani minimal hiperplazide abondan kanama olabileceği gibi, kuvvetli hiperplazide kanama miktarı az veya bazen hiç olmayabilir. Bizim gözlemlerimiz de buna benzerlik göstermektedir. Mikroskopik ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken hususlar ise aşağıda belirtildiği şekildedir:

1- "Hafif (kistik) hiperplazide" görülenlere benzer izole kistik glandlar fokal olarak sekretuvar endometriumda; yassılaştırmış epitelle döşeli kistik glandlar ise "senil atrofik" endometriumda bulunabilir (14,18).

2- Orta derece EH'lerde görülen glandüler sıkışıklık, ekseriya multipl keseleşme gösteren tek tek glandlardan ileri gelmektedir. Gıdde epitel hücrelerinde polarite kaybı görülebilir; fakat nüklear atipi yoktur (14). Orta derece EH, zaman zaman "adenomatöz hiperplazi" terimi ile karşılanmak istenmiş, fakat bu terim farklı araştırmacılar tarafından çok farklı paternleri tarif etmekte kullanılmıştır. Örneğin Gusberg (8), bu terimi hafif kistik hiperplaziden ileri bütün EH kategorilerini tarif etmekte kullanır ve ayrıca "hafif-orta-ağır" şekillerine ayırır. Buradaki "ağır adenomatöz hiperplazi" başka bazı yazarlar tarafından "atipik hiperplazi" olarak adlandırılmıştır (Tablo II.). Hiperplazinin derecesini belirtmek için spesifiteye ihtiyaç olduğunda bu terimi kullanmanın yerinde olacağı belirtilmektedir (20).

3- Atipik hiperplazide nüklear atipizme ek olarak, 2-4 sıralı stratifiye silendirik epitelle döşeli, değişik sayıda glandlar vardır. Genel olarak 10 büyütme sahasına 5-30 mitoz düşer; fakat bu sayı 5'ten az da olabilir (14). Bu terim Novak ve Rutledge tarafından, stromanın çok az miktarda araya girdiği, ayrıca çok artmış glandlarla karakterize proliferatif endometrial neoplaziyi tarif etmek için kullanılmıştır (17). Fakat bu yazarlar nüklear atipiyi anmamaktadırlar. Bu yazarların aksine Vellios (23,24), atipik hiperplaziyi sellüler atipizmin artan dereceleriyle sınırlandırmaktadır.

TABLO- II ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİLERİN KOMPARATİF SINIFLANDIRMASI (Lit. 20'den değiştirilerek)

WHO ve ACKERMAN	Vellios	Gore ve Hertig	Gusberg ve Kaplan	Campbell ve Barter	Beutler Dockerty
Kistik hiperplazi	Kistik hiperplazi	Kistik hiperplazi	Hafif adenomatöz	Benign hiperplazi	Kistik proliferasyon
	Adenomatöz hiperplazi	Adenomatöz hiperplazi	Orta hiperplazi	Atipik hiperplazi,	Glandüler hiperplazi
Adenomatöz hiperplazi					
	A tipik hiperplazi	Anaplazi		Atipik hiperplazi, tip II	
Atipik hiperplazi	Karsinoma in situ (CIS)	Karsinoma in situ (CIS)	Kuvvetli adenomatöz hiperplazi	Atipik hiperplazi, tip III	Atipik epitel proliferasyonu ile birlikte glandüler hiperplazi

EH ile endometrial karsinom arasındaki ilişki de uzun yıllardan beri tartışılan bir konudur (1,2,4,5,6,7,8,9,10,12,14,15,16,18,21,22,23,24,25).

Endometrial karsinom vak'alarının çoğunun primer olduğu, EH'li hastaların yaklaşık %2'sinde karsinomatoz gelişmenin görüldüğü ve bundan dolayı yalnız hiperplazinin varlığının, bir histerektomi endikasyonu olmadığı bildirilmektedir (20). Genel olarak daha ağır hiperplazi vak'aları invaziv karsinoma dönüşür. Mc Bride, kistik (hafif) hiperplazili 544 premenopozal kadını 24 yıl süreyle takip etmiş ve yaklaşık % 0,4'ünde karsinom geliştiğini göstermiştir (15). Chamlian ve Taylor da uzun süre takip ettikleri ağır (adenomatöz veya atipik) hiperplazili 97 vak'alık serilerinde % 14 oranında endometrial adenokarsinom geliştiğini bildirmişlerdir. Benzer bir gözlem Gusberg ve Kaplan (8) tarafından yapılmıştır. Tavassoli ve Kraus (21), küretaj spesimeninde Carcinoma in situ (CIS) da dahil "atipik EH" teşhisinden sonraki 1-6 ay içerisinde rezektü edilen 48 histerektomi piyesindeki patojik bulguları analiz etmişlerdir. Bu seride "iyi diferansiye adenokarsinom" olarak interprete ettikleri 12 vak'a (%25) bulmuşlardır. Yalnız 1 vak'ada miyometriumu doğru 2 mm. kadar invazyon görülmüş, diğer vak'aları ise "persistan hiperplazi" olarak değerlendirmişlerdir. Alman literatüründe de % 0,5'den az karsinom rizikosunu bulunan kistik hiperplazinin prekanseröz olmadığı, fakat adenomatöz hiperplazinin % 21'lik kanser rizikosuyla bariz premalign karakter taşıdığı belirtilmektedir (11). Son yayınlarda ise:

1- 20 yıllık gözlemlerden sonra hafif (Kistik glandüler) hiperplazili hastaların % 1-5'inde, orta derecede (adenomatöz) hiperplazili hastaların % 25'inde, atipik hiperplazili hastaların % 50-90'ında bir endometrial karsinom gelişebileceği belirtilmekte, tedavi olarak peri-ve postmenopozal hastalarda histerektomi (gerekirse, adnektomi), üreme çağındaki kadınlarda ise hiperöstrojenizmin kaynağının belirlenmesinden sonra Gestagen tedavisi önerilmektedir (22). Bizim gözlemlerimiz de buna uygundur.

Sonuç olarak, endometrial hiperplazilerde ana problemin ağır adenomatöz hiperplazi, atipik hiperplazi, CIS gibi sınır lezyonlarla iyi diferansiye adenokarsinom arasındaki ayrımın nasıl yapılacağı sorusu üzerinde düşünülmektedir. Bu ise ancak, borderline lezyonlarla malign formları birbirlerinden kesin sınırlarla ayıracak bir nomenklatürün kullanılmasına bağlıdır (14). Şimdiki halde mevcut mikroskopik ayırıcı tanı kriterleri TABLO III'de özetlenmiştir. Bu kriterler kullanıldığında, tanının kolaylıkla yapılabileceği ve sağlıklı bir sonuca varılabileceği inancındayız.

**TABLO III - ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ ve ADENOKARSİNOMLARIN
MİKROSKOPİK AYIRICI TANI KRİTERLERİ (Lit. 20'den)**

	Adenomatöz hiperplazi	Atipik hiperplazi	Adenokarsinom
NÜKLEUSLAR Profilleri Büyüklüğü Nükleoluslar Mitozlar	Düz ve oval Üniform Küçük, yuvarlak Stromada ve glandelerde çok sayıda	İrregüler Büyük, değişken Büyük, irregüler Çok sayıda	Düzensiz Büyük, değişken Büyük, değişken, spiküllü Değişken
SİTOPLAZMA	Abondan, amfofilik	Bazen dar; çok abondan ve koyu eozinofilik olabilir	Dar, soluk, amfofilik
GUDDERLER Döşeyici epitel Profiller Ölçüleri	Yüksek kolumnar, tek sıralı Dilate, irregüler, keseleşmiş ve içe katlanmış Değişken	Stratifikasyon, polarite kaybı İrregüler, intra- glandüler küme- leşme var, köprü leşme yok. Değişken	Polarite kaybı İrregüler, kribriform patem ve intra glandüler köprüleşme Değişken
STROMA	Ekseriye abondan, sellüler	Dar, sıkışık	Dar

KAYNAKLAR

- 1- Beutler, H.K., Dockerty, M.B., Randall, L.M: Precancerous lesions of the endometrium. Am J Obstet Gynecol 86: 433-443, (1963).
- 2- Buehl, I.A., Vellios, F., Carter, J.E., Huber, C.P.: Carcinoma in-situ of the endometrium. Am J Clin Pathol 42:594,(1964).
- 3- Chamlian, L.D., Taylor, H.B.: Endometrial hyperplasia in young women. Obstet Gynecol 36:659-666, (1970).
- 4- Gore, S.B., Hertig A.T.: Carcinoma in situ of endometrium. Am J Obstet Gynecol 94: 135-155, (1966).
- 5- Gusberg, S.B: Precursors of the corpus carcinoma. Estrogens and adenomatous hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 54:905, (1947).
- 6- Gusberg, S.B.: The individual at right risk for endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 126:535, (1976).
- 7- Gusberg, S.B., Hall, R.E.: Precursors of cancers III. The appearance of cancer of the endometrium in es-

- trogenically conditioned patients. *Obstet Gynecol*, 17:397-412, (1961).
- 8- Gusberg, S.B., Kaplan, A.L.: Precursors of corpus cancer. IV Adenomatous hyperplasia as stage-O carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol*, 87:662-676, (1963).
- 9- Hertig, A.T., Sommers, S.C., Bengthoff, H.: Genesis of the endometrial carcinoma. I. Study of biopsies. *Cancer* 2:946, (1964).
- 10- Hertig, A.T., Sommers S.C., Bengthoff, H.: Genesis of the endometrial carcinoma. III. Carcinoma insitu. *Cancer* 2:964-971, (1949).
- 11- Holzner, J.H.: Weibliche Geschlechtsorgane. In: (Eds.) F. Büchner, E. Grundmann: *Lehrbuch der Speziellen Pathologie*. Urban-Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, pp. 759-760, (1979).
- 12- İplikçi, A.: Östrojen Etkisinin Glandüler Hiperplazi ve Korpus Karsinomuya İlgisinin Histopatolojik Yönünden Araştırılması. *Doçentlik Tezi*, İstanbul, (1973).
- 13- Kraus F.T.: Female Genitalia. In: (Eds.) WAD. Anderson J.M. Kissane: *Pathology*. The C.V.Mosby Co. St.Louis, Vol:2 p. 1714, (1977).
- 14- Kurman, R.J., Norris, H.J.: Endometrial Neoplasia: Hyperplasia and Carcinoma. In: (Ed.) A. Blaustein: *Pathology of the Female Genital Tract*, Springer Verlag, Berlin, pp. 311-351, (1982).
- 15- Mc Bride, J.M.: Pre-menopausal cystic hyperplasia and endometrial carcinoma. *J. Obstet Gynecol Brit Emp* 66:288-296, (1959).
- 16- Mc Elin, T.W., Bird, C.C., Reeves, B.D., Scott, R.C.: Diagnostic dilatation and curettage. A 20-year survey. *Obstet Gynecol* 33:807-812, (1969).
- 17- Novak-E., Rutledge, F.: Atypical endometrial hyperplasia simulating adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 55:46, (1948).
- 18- Novak, E.R., Woodruff, J.D.: *Novak's Gynecologic and Obstetric Pathology*. WB Saunders Co. Philadelphia-Toronto-London, 7 th ed. pp. 175-189, (1974).
- 19- Pacheco J.C., Kempers R.D.: Etiology of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol*, 32:40-46. (1968).
- 20- Rosai, J.: *Ackerman's Surgical Pathology*. The C.V., Mosby Co. St. Louis-Toronto-London, Sixth ed., Volume I, pp 969-937, (1982).
- 21- Tavassoli, F., Kraus F.T.: Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 70:770-779, (1978).
- 22- Torhorst, J.: Weibliches Genitalsystem-Plazenta. In: (Eds.) U.N. Riede, H. Wehner: *Allgemeine und Spezielle Pathologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart-Newyork- pp. 764-765, (1986).
- 23- Vellios, F.: Endometrial hyperplasias, precursors of endometrial carcinoma. *Path ol Annu* 7:201-229, (1972).
- 24- Vellios, F.: Endometrial hyperplasia and carcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2:152- (1972).
- 25- Welch, W.R., Scully, R.E.: Precancerous lesions of the endometrium. *Hum Pathol* 8:503-512, (1977).