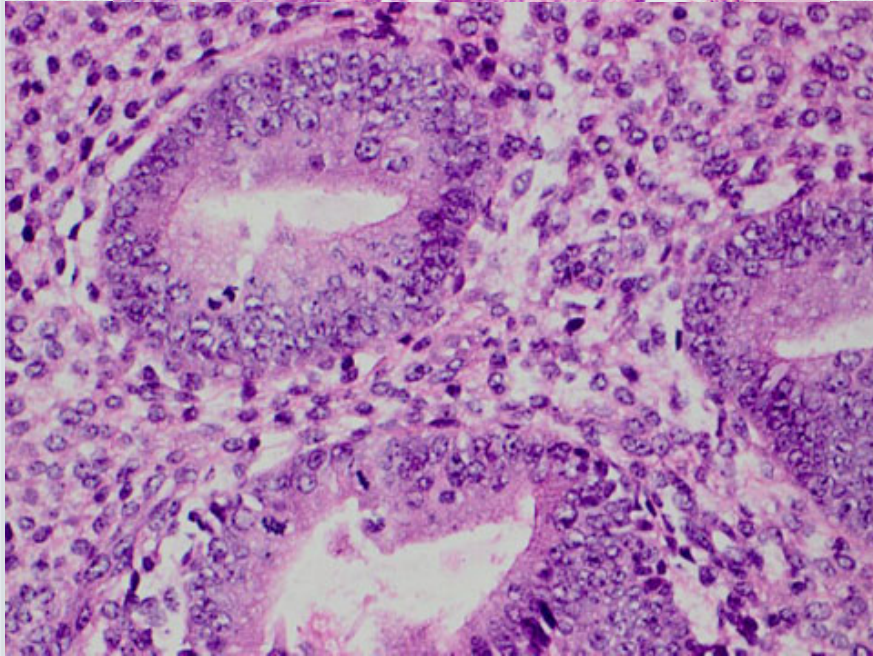
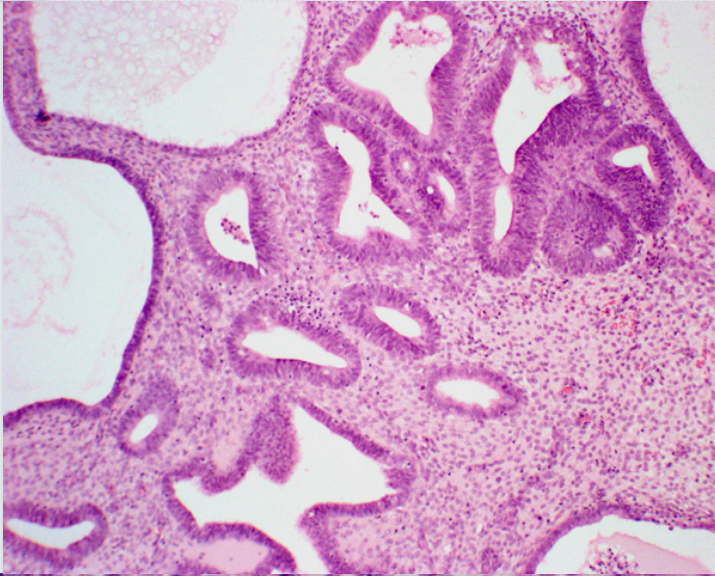




Endometrial Hiperplazi Klasifikasyonu

Prof.Dr.E.Handan Zeren
Acibadem Üniversitesi
İstanbul

Endometrial Hiperplazi(EH)



- Prekürsör lezyon – Klinik önemi var
- 1932 – Taylor
- 1936 – Novak

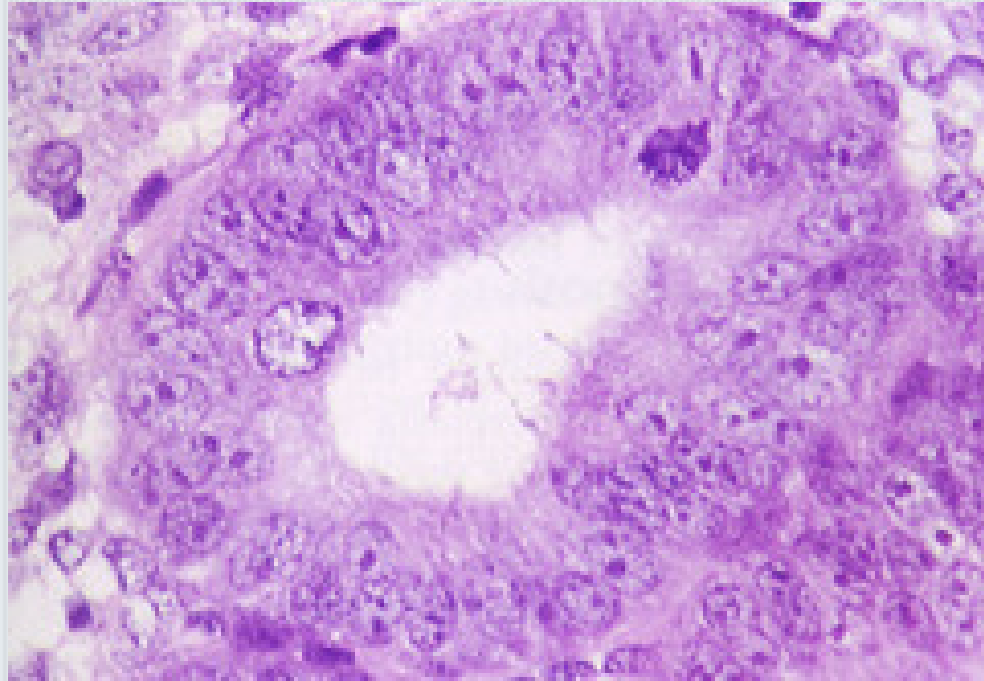
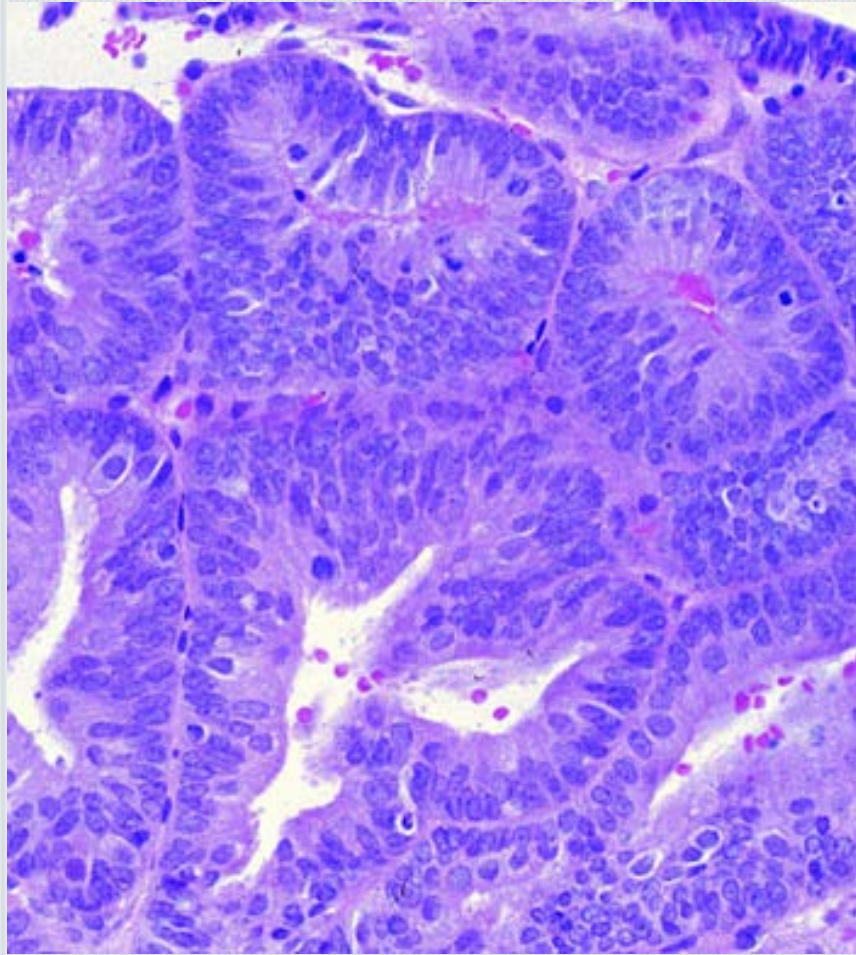
- Tedavi edilmeyen EH lerin %5-10'unda endometrioid karsinoma progresyon

- 1959 Kistner
'...hyperplasia can develop with the use of unopposed estrogen and could be reversed by progestogen therapy.....'



Klasifikasyon – WHO 1994 (1)

- Glandüler kompleksite ve hücresel atipi bazında sınıflama:
 - (Atipisiz) Basit hiperplazi;
 - (Atipisiz) Kompleks hiperplazi;
 - Atipili basit hiperplazi;
 - **Atipili kompleks hiperplazi.**





WHO94 - 2003

- Glandüler kalabalıklaşma
- Sitolojik atipi – en önemli kriter (interobserver ve intraobserver üretilabilirliği düşük)



WHO94

- ◆ Adenokarsinom gelişme riski:
 - (Atipisiz) Basit hiperplazi - %1
 - (Atipisiz) Kompleks hiperplazi - %3
 - Atipili basit hiperplazi - %8
 - **Atipili kompleks hiperplazi - %29**
- Kafa karıştırıyor
- Subjektif kriterler
- Üretilabilirliği az
- Tedavi konusunda net mesaj vermiyor

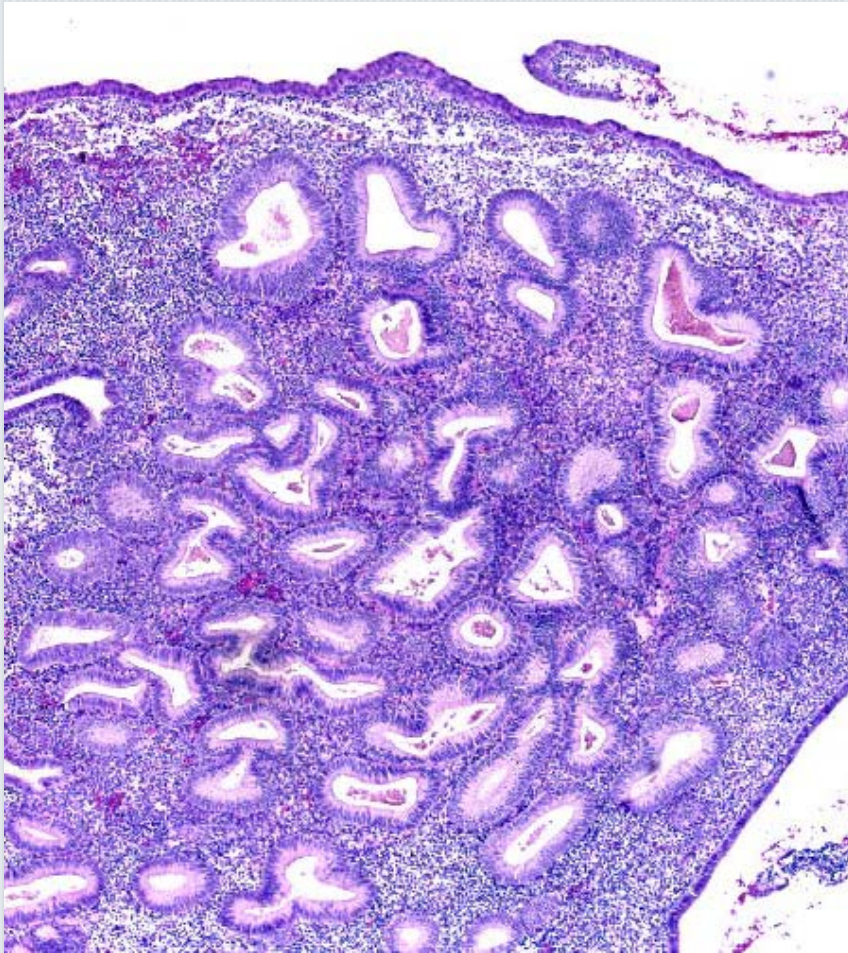


EWG - 1999

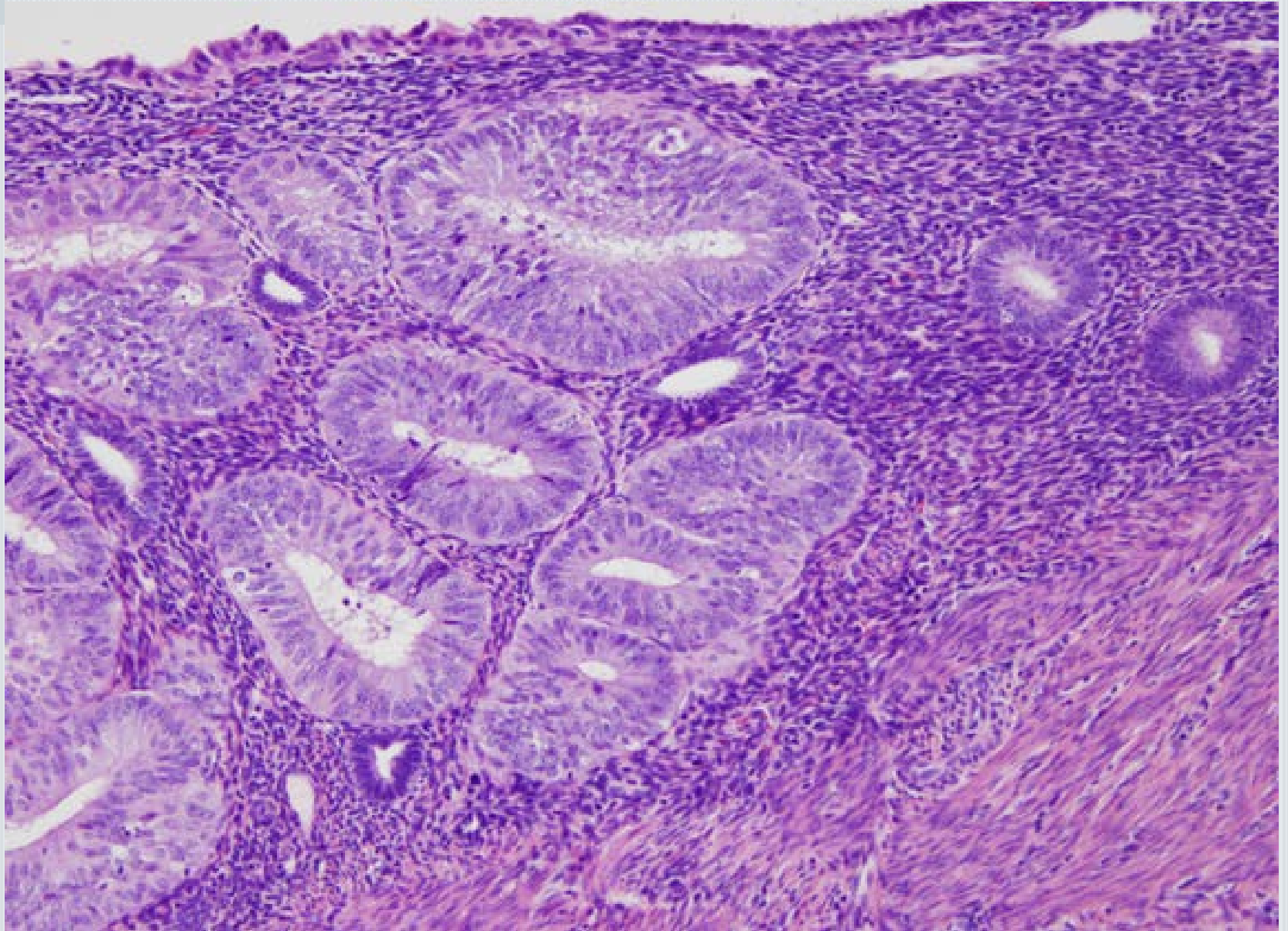
- Basitleştirilmiş WHO
- **Hiperplazi** – Basit ve kompleks atipisiz hiperplazi
- **Endometrioid neoplazi** – atipik hiperplazi ve düşük grade'li endometrioid karsinom
- Biyopsi spesmenlerinde kullanılması öneriliyor;
- Üretilabilirliği yüksek



Klasifikasyon EIN (Endometrial İntraepitelial Neoplazi)

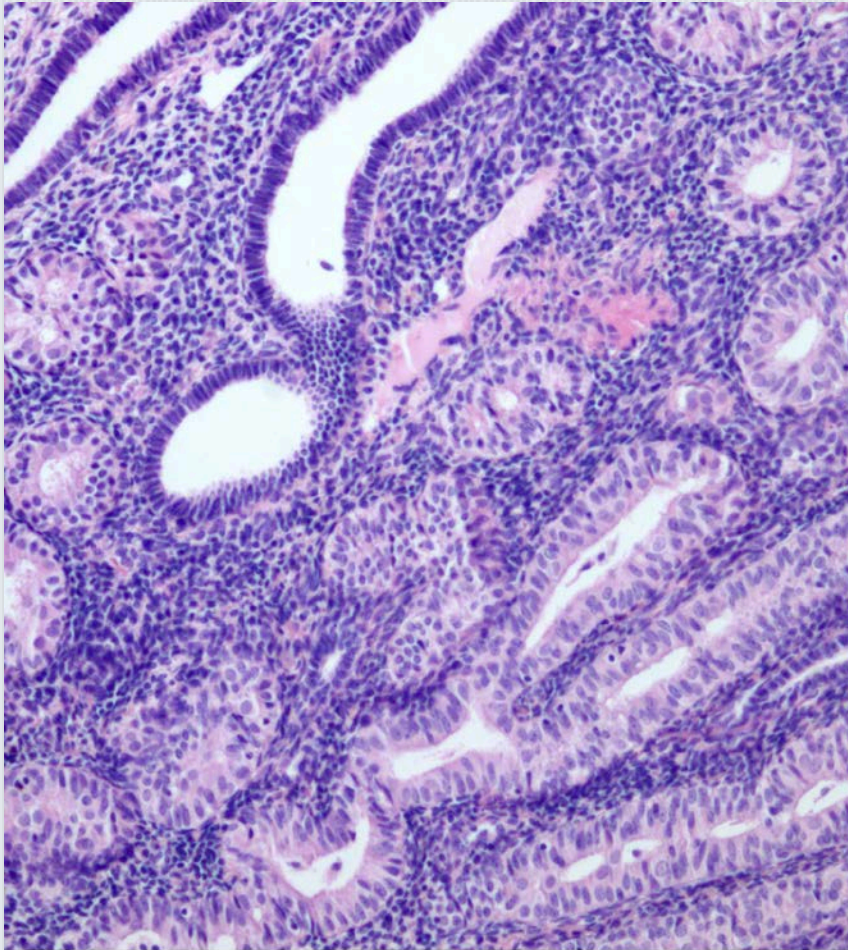


- 2000
 - **Benign** – Benign hiperplazi (BH)
 - **Premalign** – EIN
 - **Malign** – Endometrioid adenokarsinom
- Morfometrik data (D-skor) ve moleküler monoklonalite





EIN kriterleri



Courtesy of Dr.Usubütün

- (1) Gland alanı > stroma;
- (2) Lokalize lezyonda kalabalıklaşmış gland epitelleri sitolojik olarak zemindekilerden farklı;
- (3) Yapısal ve sitolojik olarak kriterlere uygun odak minimum 1 mm boyutunda olmalı;
- (4) EIN'ı taklit eden lezyonların ve karsinomun ekarte edilmesi gerekli.



- **BH** – Östrojen – progesteron etkisi (-)
- Poliklonal, hormona bağımlı, diffüz lezyon

- **EIN** – neoplastik mutasyonların birikmesi
- Neoplastik, monoklonal lezyon;
- Önce fokal, daha sonra diffüz
- Tanı, objektif kriterlere dayanıyor
- Üretilirliği yüksek
- Tedavi için net mesaj veriyor



Li XC, Song WJ. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14:5935-5939.

	Toplam (%)	Basit endometrial hiperplazi	Basit atipik endometrial hiperplazi	Kompleks endometrial hiperplazi	Kompleks atipik endometrial hiperplazi
#	474	379	16	48	31
EIN olguları	46 (9,7)	11 (2,9)	1 (6,3)	6 (12,5)	28 (90,3)

Salman MC et al. J Gynecol Oncol 2010;21:97-101

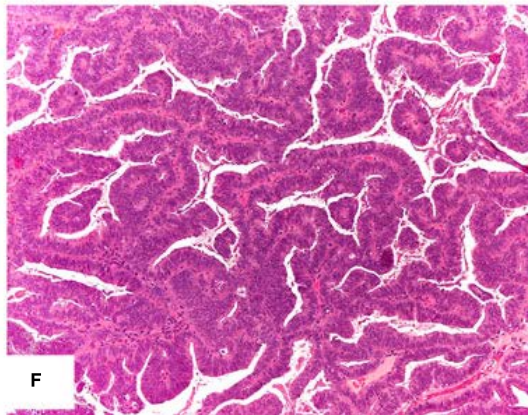
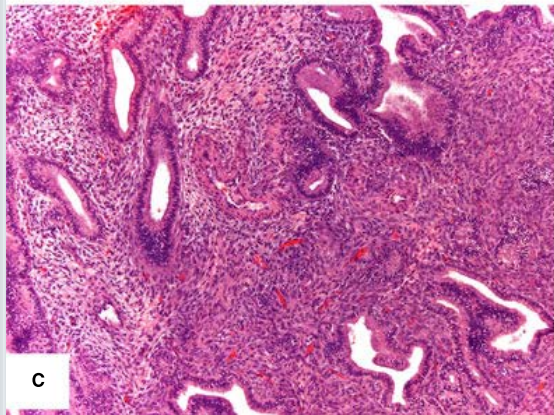
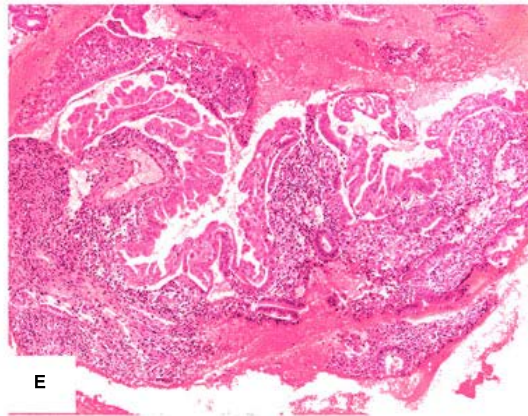
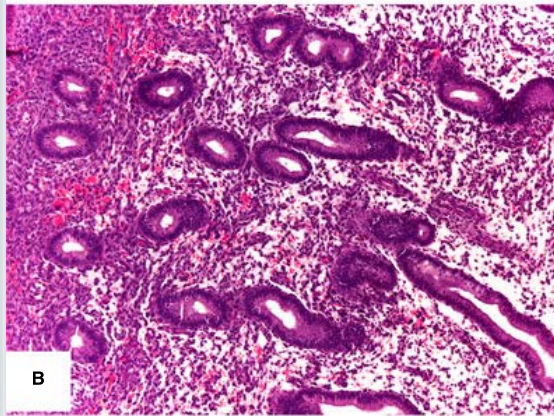
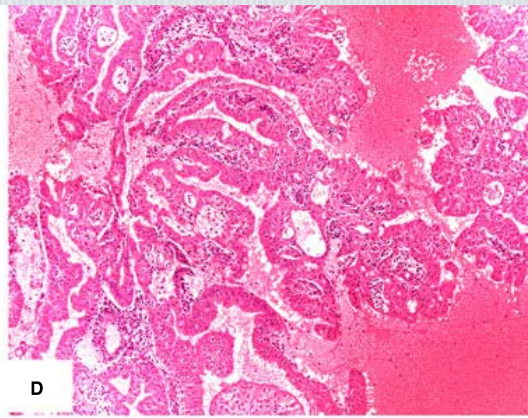
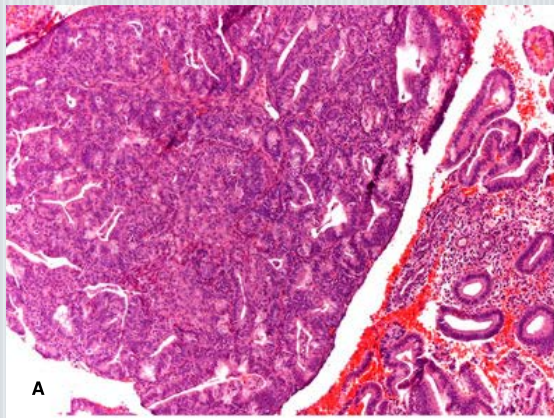
WHO	EIN/Endometrial Ca (%)
Kompleks atipisiz (n=12)	5/0 (41,7)
Basit atipisiz (n=3)	0/0 (0/0)
Kompleks atipik (n=34)	32/9 (94,1/18,4)
Toplam	37/9 (75,5/18,4)



Düşük grade'li lezyon tanısı almış 198 end.

bx/küretaj; 9 Deneyimli jinekopatolog

	Kappa	%95CI	Tam uyum (%)
WHO			
6 kategori	0.351	(0.293-0.410)	28
4 Kategori	0.404	(0.338-0.470)	37
3 Kategori	0.391	(0.324-0.458)	37
2 kategori	0.591	(0.504-0.678)	70
EIN			
4 Kategori	0.434	(0.366-0.502)	39
3 Kategori	0.528	(0.452-0.604)	58
2 kategori	0.589	(0.504-0.747)	69
EWG			
3 Kategori	0.544	(0.465-0.622)	59
2 kategori	0.621	(0.536-0.706)	72





- Bütün sınıflamalar belirgin interobserver değişkenlik içermekte – Deneyimli jinekopatologlar arasında bile
- Sadece EWG sınıflaması orta derecede uyum göstermekte ($j = 0.530$)
- Tam uyum WHO sınıflamasında $\frac{1}{4}$ biyopsinin biraz üzerinde
- EIN sınıflamasında $\frac{1}{3}$ biyopsinin biraz üzerinde
- EWG sınıflamasında %60 civarında

- Beklenildięi gibi her üç sınıflamada da tanı kategorileri azaltıldıkça kappa değerleri yükseliyor ve uyum artıyor
- Sadece 2 kategoriye indirilen EWG sınıflamasında tanı uyumu 0.621 olabiliyor.



- Farklı deneyimleri olan 20 patolog
- 62 endometrial biyopsi – 2 deneyimli jinekopatolog tarafından benign, EIN ve adenokarsinom tanısı almış
- 20 patoloğa ait EIN tanılarının %75i deneyimli 2 patolog ile uyumlu
- İnterobserver kappa değerleri (EIN sınıflaması – 3 kategori) deneyimli konsensus ile her bir patoloğun ortalama 0.72



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



COMMITTEE OPINION

Number 631 • May 2015

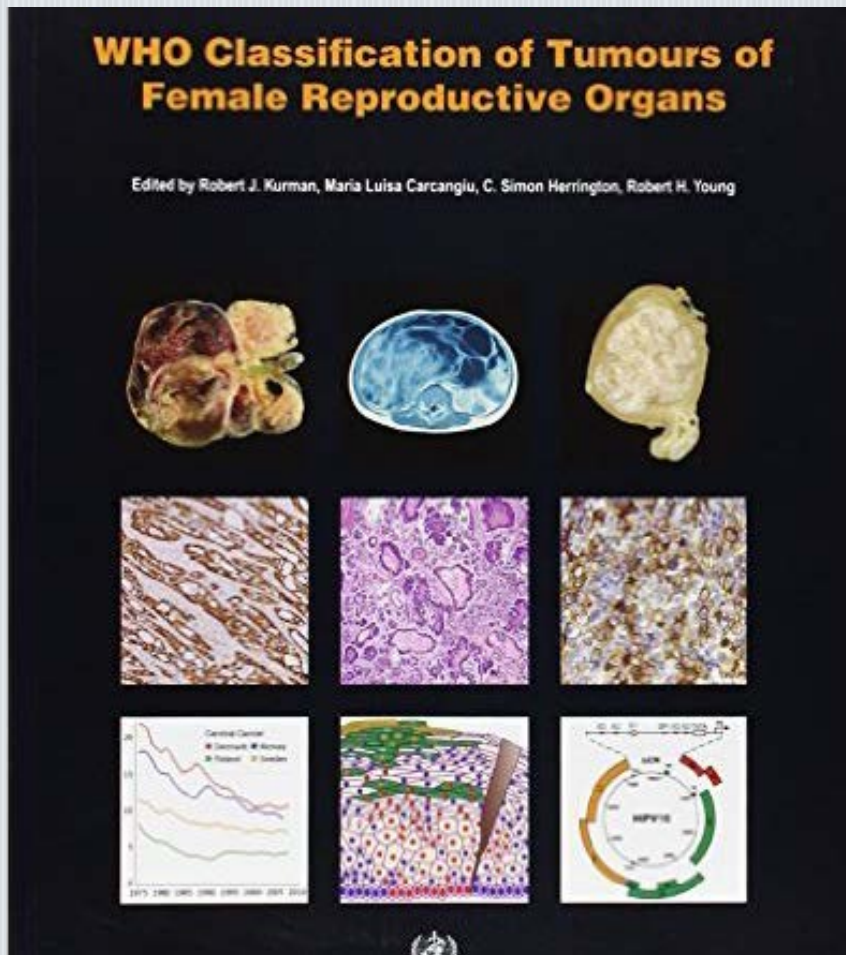
**Committee on Gynecologic Practice
Society of Gynecologic Oncology**

This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.

- 'The endometrial intraepithelial neoplasia schema seems to be preferable to the 1994 four-class World Health Organization (WHO94) schema. Pathologic diagnosis of premalignant lesions should use criteria and terminology that clearly distinguish between clinicopathologic entities that are managed differently. At present, the endometrial intraepithelial neoplasia schema is tailored most closely to this objective, incorporating modified pathologic criteria based upon evidence that has become available since the creation of the more widely used WHO94 schema (in which atypical hyperplasia is equated with pre- cancerous behavior)...'
- **The preferred terminology is "endometrial intraepithelial neoplasia" (rather than "atypical endometrial hyperplasia").**



'Blue Book'2014 ne diyor?



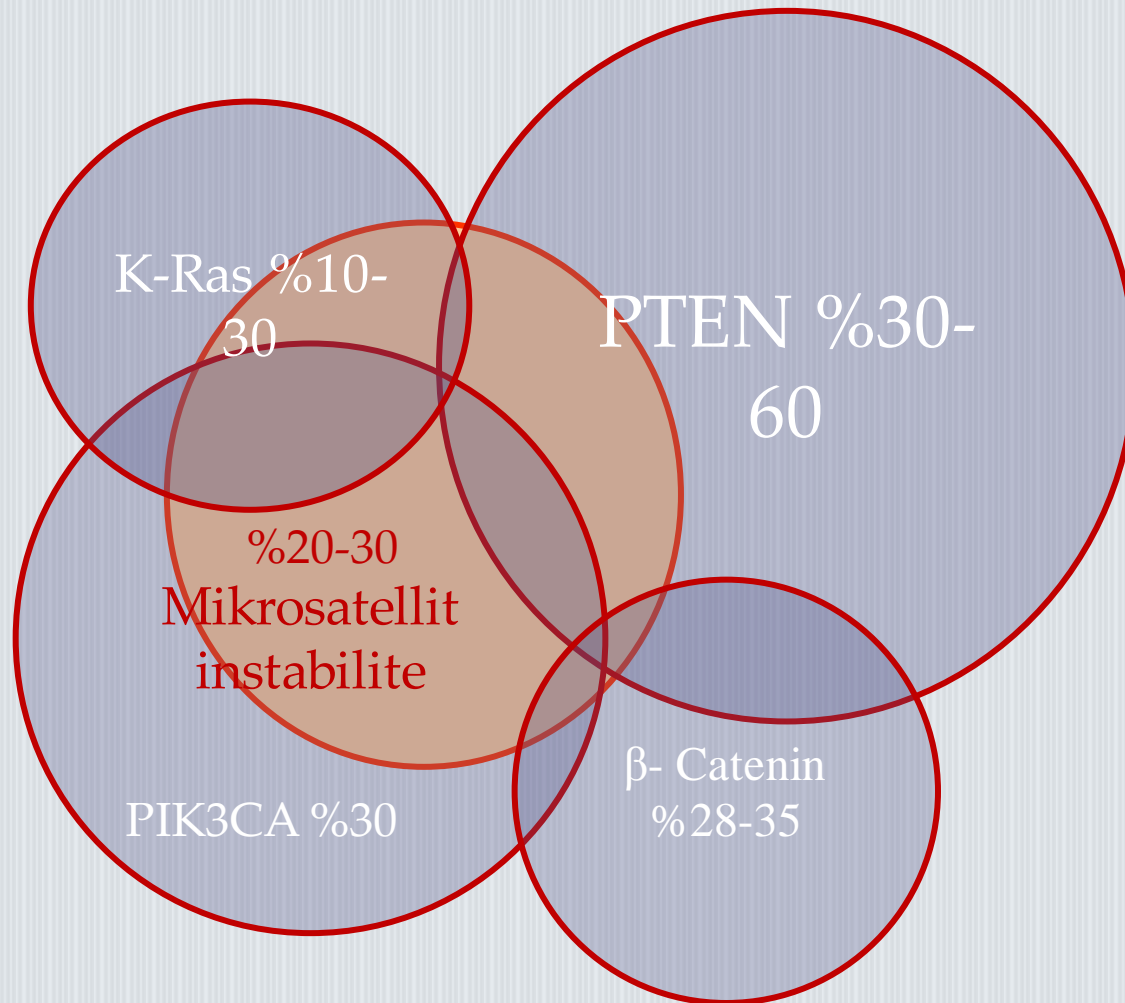
- Atipisiz hiperplazi (hyperplasia without atypia)
- Atipik hiperplazi / Endometrioid intraepitelial neoplasia (EIN)(Atypical hyperplasia/Endometrioid intraepithelial neoplasia)



Yeni terim	Sinonimleri	Genetik deęişiklikler	İnvaziv endometrial ca ile birliktelik	İnvaziv endometrial ca ya progresyon
Atipisiz hiperplazi	Benign endometrial hiperplazi;Basit,atipisiz hiperplazi;Kompleks atipisiz hiperplazi;Atipisiz kompleks hiperplazi	Düşük seviyede somatik mutasyonlar – seyrek glandlarda; morfolojik farklılık yok	< %1	RR: 1.01-1.03
Atipik hiperplazi/endometrioid intraepitelial neoplazi	Kompleks atipik endometrial hiperplazi; basit atipik endometrial hiperplazi; Endometrial intraepitelial neoplazi (EIN)	Endometrioid ca. da tanımlanan genetik değişikliklerin çoğu: mikrosatellit instabilite; PAX2 inaktivasyonu; PTEN,KRAS ve CTNNB1 (beta catenin) mutasyonları	%25-33 %59	RR:14-45



Endometrioid karsinom genetik alterasyonlar





Mikrosatellit instabilite (MI)

- **HNPCC** – herediter non polipozis kolon kanseri ile ilişkili – EC 2. en sık rastlanan kanser
- **HNPCC sendromu (Lynch sendromu)** - DNA tamir genlerinde herediter germline mutasyon
- MI, Lynch sendromunda gelişen endometrioid karsinomların %75'i; sporadik olguların %25-30'u ile ilişkili



- Lynch sendromunda (HNPCC) DNA tamir genlerinde germline mutasyonlar mevcuttur
- MutL homolog 1 [MLH1], mutS homolog 2 [MSH2], mutS homolog 6 [MSH6], ve post-meiotic segregation increased 2 [PMS2]
- Bu genetik hasarlar DNA segmentlerinde tekrarlayan replikasyon defektlerine neden olurlar (mikrosatellit instabilite) (MSI)
- Bu defektler protein kaybı olarak immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilebilir



Original Article

Obstet Gynecol Sci 2015;58(2):106-111
<http://dx.doi.org/10.5468/ogs.2015.58.2.106>
pISSN 2287-8572 · eISSN 2287-8580

Obstetrics &
Gynecology
Science

Clinical significance of mismatch repair genes immunohistochemical expression of complex endometrial hyperplasia

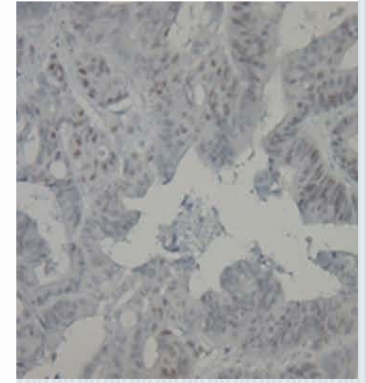
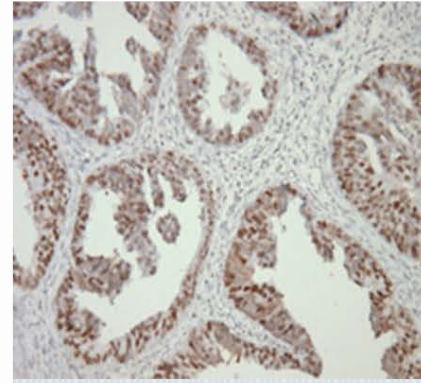
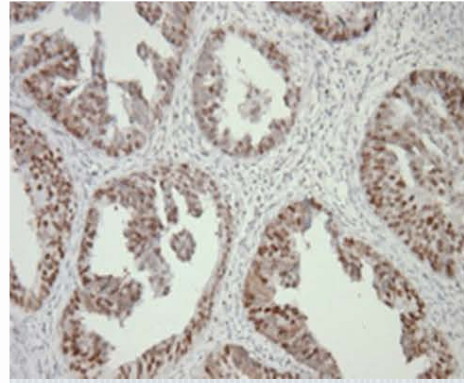
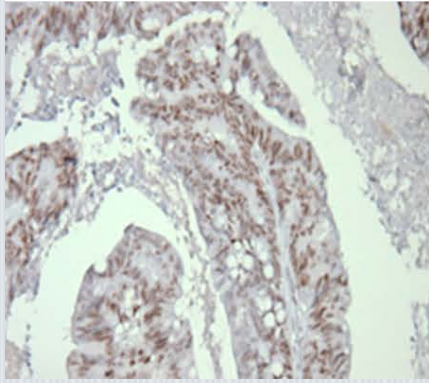
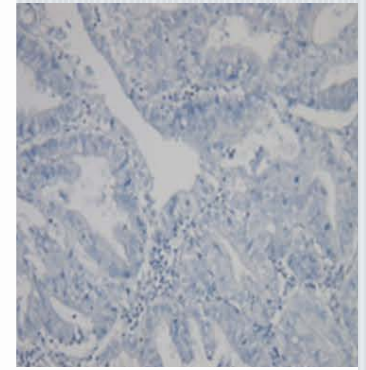
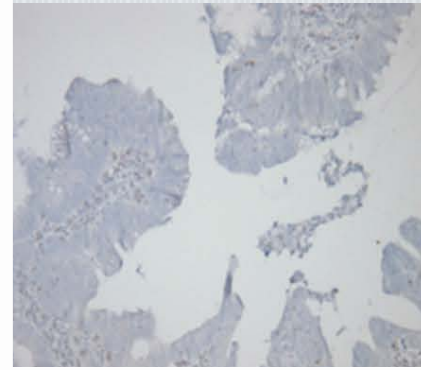
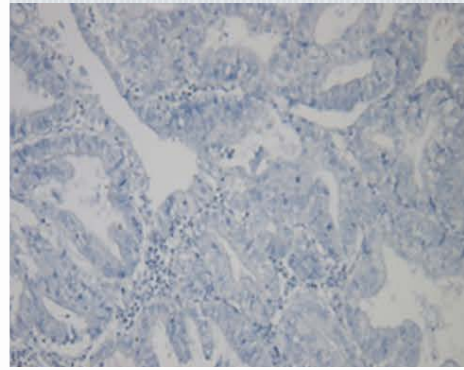
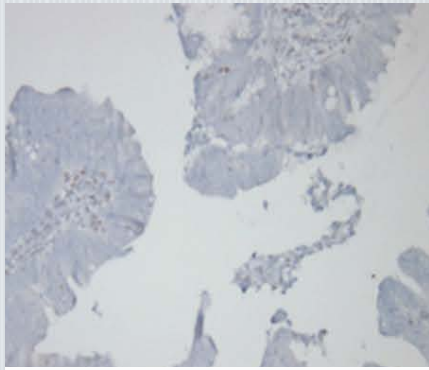
MLH1

Su Jin Han¹, Min Kyu Kim²

MSH2

MSH6

PMS2



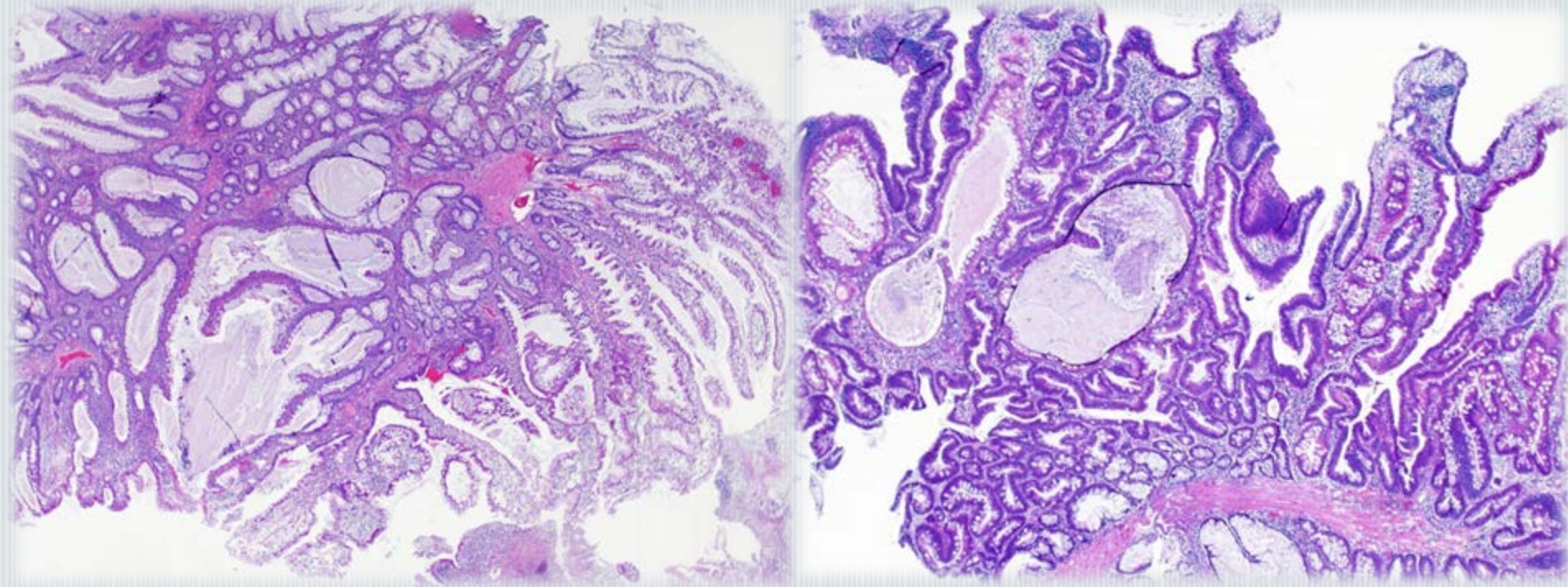
Kompleks endometrial hiperplazi olgularinin %55'inde en az 1 gen kaybi;
• bir hastada 4 gende de kayip



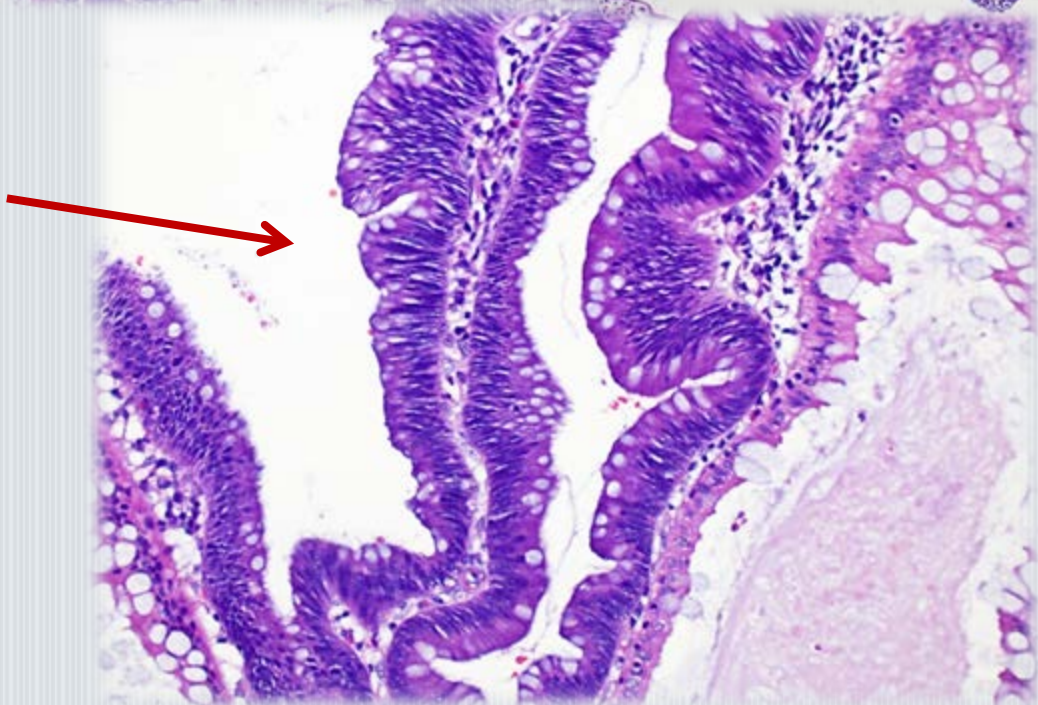
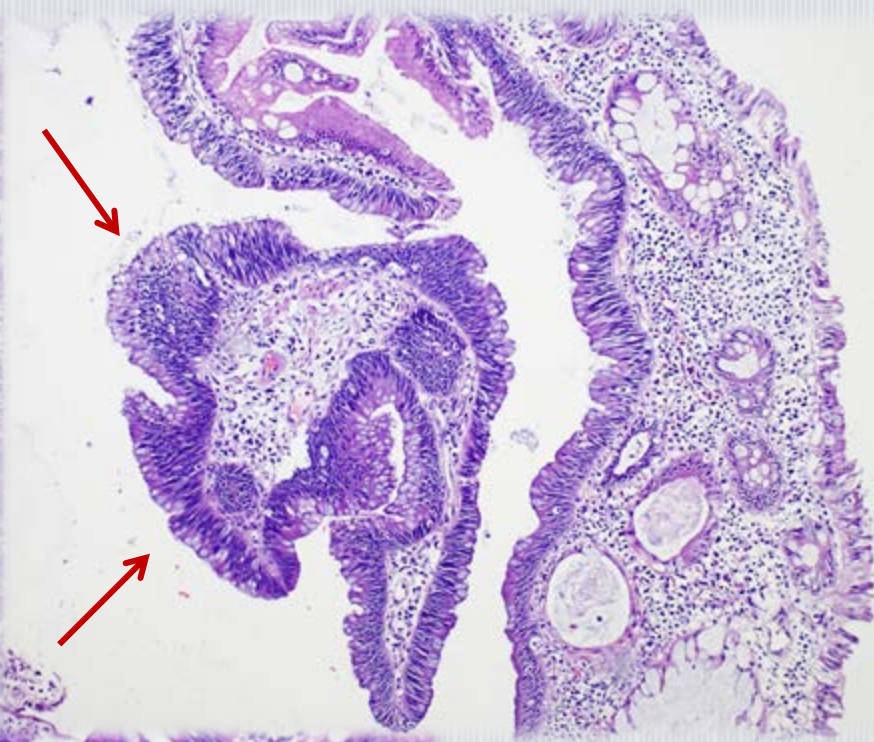
- MLH-1, MSH-2, MSH-6 veya PMS-2 genlerinde germline mutasyon “birinci vuruş” kontrilateral delesyon veya mutasyon → EC “ikinci vuruş”
- Sporadik tümörler:
 - En sık hipermetilasyon sonucu MLH-1 inaktivasyonu
 - Atipik endometrial hiperplaziler : Anormal MLH-1 hipermetilasyonu – Erken deęişiklik?

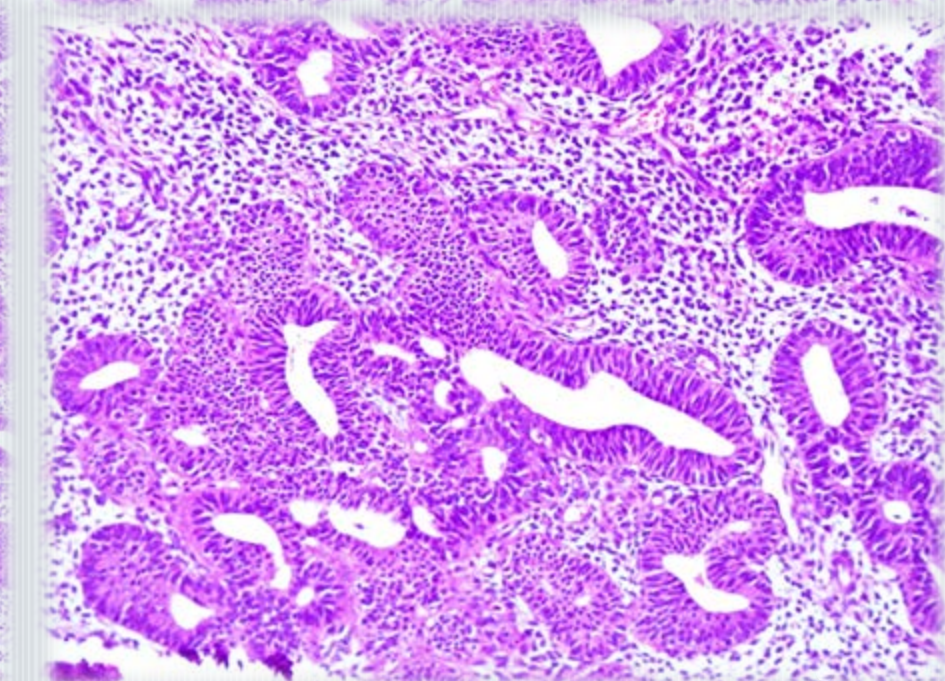
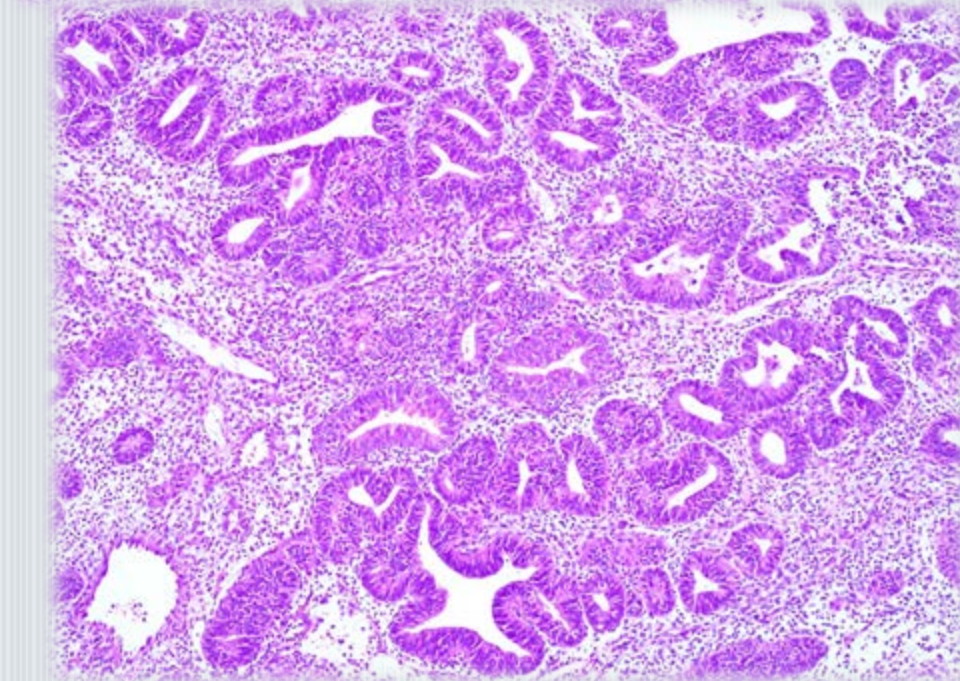
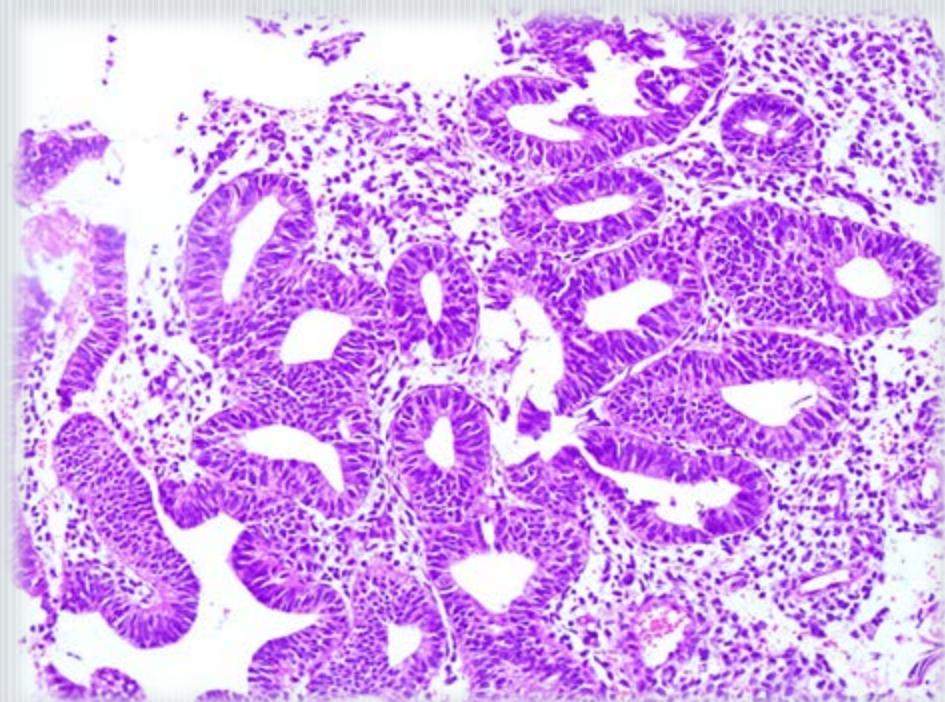
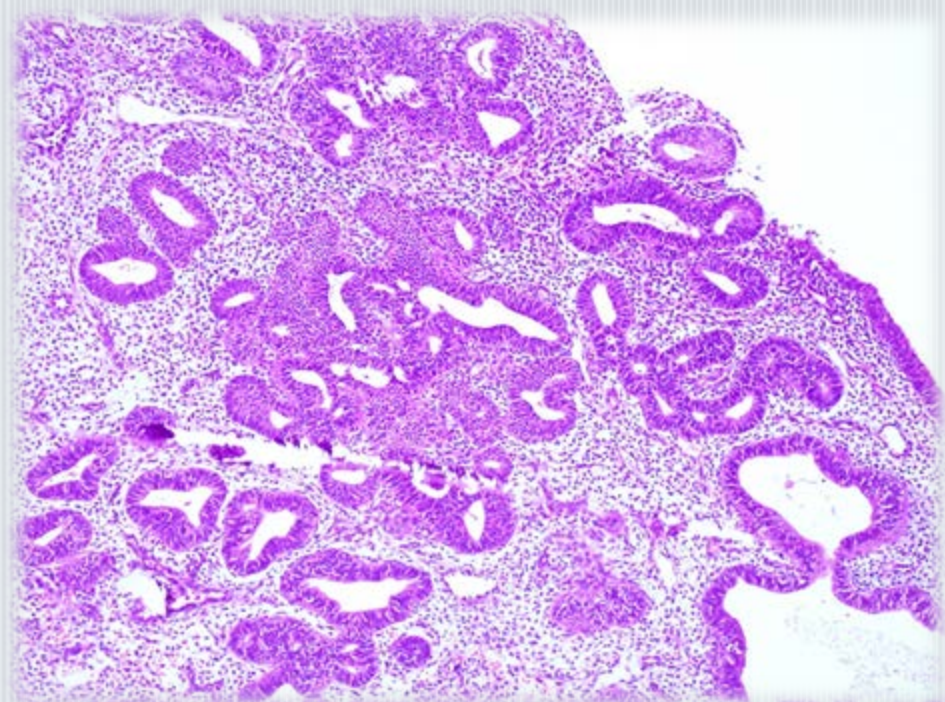


Kolon-polipektomi



30 yaşında hasta;
Multipl kolon polipleri var;
Peutz jeggars Sendromu?







Lynch sendromu (HNPCC) ile ilişkili endometrial karsinom

- Otozomal dominant
- DNA MMR genlerinden birinde (MLH1, *MSH2, *MSH6 ve PMS2-en sık *) germline mutasyon
- *Kolorektal kanser, endometrium, over, mide, incebarsak, üst üriner sistem, beyin, deri
- Kadınların %50'sinden fazlasında jinekolojik maligniteler – *endometrial karsinom
- Genç yaşta prezentasyon – MLH6 mutasyonu dışında



- Sıklıkla endometrioid- berrak hücreli ve dediferansiye, nadiren seröz ve MMMT
- Agressif- derin myometrial invazyon
- Sık görülen morfolojik özellikler:
 - Tümörü infiltre eden lenfositler (>40/10 BBA)
 - Crohn benzeri lenfoid reaksiyon
 - Morfolojik heterojenite
 - Alt uterin segment yerleşimi sık
- DNA MMR immünohistokimyası – Tam kayıp
- Genetik çalışmalar – gen sekans analizleri



Endometrial hiperplazide kanser

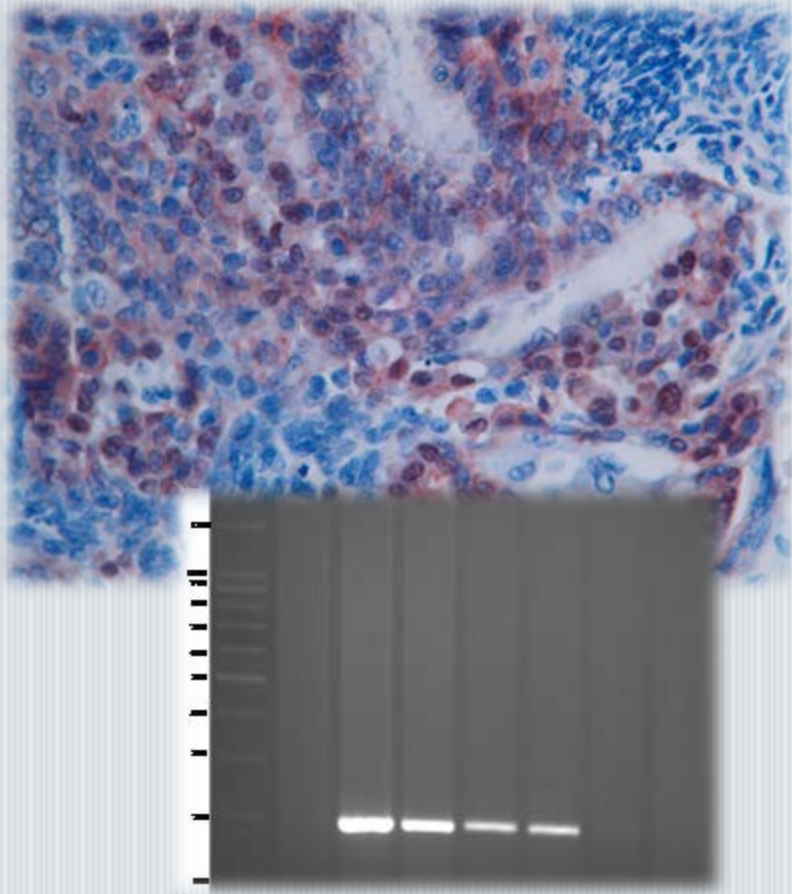
progresyonunu gösteren biobelirteçler

- **PTEN** – PE den EH ve EK ya gidişte azalma*
- **Cyclin E** – EH de yüksek
- **Her-2** – Farklı sonuçlar
- **β - Catenin** – Nükleer vs Membranöz boyanma*
- **Bcl-2** – Farklı sonuçlar
- **Akt** – Farklı sonuçlar
- **mTor** – yüksek
- **COX-2** – Düşük* – Farklı sonuçlar
- **CK 5/6** – Düşük* – EK da azalıyor
- **Histone 3** – Düşük – EK da yükseliyor

PE: Proliferatif endometrium; EH: Endometrial hiperplazi;
• EK: Endometrial kanser



93 EC + 15 Atipik EH olgusu:



- CTNNB1 mutasyonu EC'da %36,6; AEH'de %20
- CTNNB1 mutasyonu ve İHK pozitifliği Grade ile korele (p 0,006 ve p 0,012) – grade 1 olgularda daha yüksek pozitiflik (%58.1 vs. %30,8)



- 307 endometrial hiperplazi olgusu
- WHO ve EIN sınıflaması
- WHO, EIN, D-skor ve pek çok biyobelirteç prognostik
- EK a %7.2 progresyon
- WHO ve EIN CK5/6 ve p16 ile zayıf korelasyon
- D-skor prognostik olarak en kuvvetli*
- COX2 negatifliği bağımsız multivariete kanser progresyon göstergesi (sadece D-skor <1 olgularda)
- **Biyobelirteçler WHO ve EIN sınıflamalarının prognostik değerini arttırmıyor.**



Teşekkür ederim...

