

# ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ YÖNETİMİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM

Dr. Murat Gültekin<sup>1</sup>, Dr. Polat Dursun<sup>2</sup>, Dr. Kunter Yüce<sup>3</sup>, Dr. Ali Ayhan<sup>2</sup>

## ÖZET

Endometrial hiperplaziler jinekoloji pratiğinde sıkça görülen bir hastalık grubudur. Bu grup hastaların klinik önemi eşlik edebilecek olan genital kanserler ve izlemde progresyon sonucu gelişebilecek olan endometrial kanserlerdir. Tanı anında non-invazif metodlar kullanılarak altta yatan kanser olgularını saptamaya yönelik çalışmalar son dönemde yoğunlaşmış olsa da henüz sonuca vardırıcı düzeyde değildir. Günümüzde kansere progresyonu gösterecek olan prognostik faktörler üzerinde yoğun çalışmalar sürmekte ise de (WHO 94 vs. EIN) halen pratik hayatta kullanılabilir ve güvenilir bir sınıflama sistemi bulunamamıştır. Endometrial hiperplazilerde tedavi hasta yaşı, fertilitate arzusu ve mevcut hiperplazinin tipine bağlı olarak değişmektedir. Günümüzde halen progestagenler en sık kullanılan medikal tedavi modalitesidir. Atipisiz olgularda yanıt oranları daha yüksektir. Seçilmiş olgularda definitif tedavi olarak histerektomi uygulanabilir. Bu derleme makalede endometrial hiperplazilerin güncel yönetimleri, ilgili literatür eşliğinde özetlenmeye çalışılmıştır.

## ABSTRACT

Endometrial hyperplasia is a commonly seen disorder in the daily gynecology practice. Clinical importance of these patients is the underlying risk of carrying a concomitant genital cancer or the risk of progression to endometrial carcinoma during the follow up. Despite to the recent advances in the non-invasive techniques to define the underlying endometrial cancer during the initial admission of these patients; neither of these studies are conclusive yet. Today; dedspite to the intense discussions and studies related to define certain prognostic factors (WHO 94 vs. EIN) to predict the cases who would progress to cancer; we still do not have a practical and accurate system available to use during daily practice. Treatment of endometrial hyperplasias depends on the patient's age, fertility desire and the type of present hyperplasia. Progestagens are still the most commonly used medical treatment modality in these patients. Response rates are higher in cases without atypia. In selected cases, hysterectomy may be performed as a definitive treatment modality. In this review article; current management of the endometrial hyperplasias are summarized in the light of associated literature.

## GİRİŞ

Endometrial hiperplaziler (EH) jinekoloji kliniklerinde sıkça karşılaşılan bir sorundur. Gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak anormal kanama şikayeti ile başvuran tüm kadınların yaklaşık %1.5'unda endometrial hiperplazi saptanmaktadır. Avrupa Birliği sınırları içerisinde yılda 120.000 kadın bu hastalıktan etkilenmektedir (1-2). Gerçek görülme sıklığı tam olarak bilinmese de, endometrial hiperpla-

ziler klinik de oldukça önemlidir. Çünkü bu tanıyı alan hastaların %5-10'unda eşlik eden genital kanserler saptanabilmektedir (3-10). Ayrıca, ne yazık ki konu ile ilgili çalışmalar yeterli düzeyde değildir. Bu nedenle günümüzde endometrial hiperplazilerin gerek tanısı, gerek sınıflandırılması gerekse de tedavileri konusunda yoğun tartışmalar halen süregelmektedir. Bu derleme yazıda konu ile ilgili çalışmalar tekrar değerlendirilmiş ve endometrial hiperplazilerin güncel yönetim şekilleri özetlenmeye çalışılmıştır.

Geliş tarihi: 28/05/2008

Kabul tarihi: 02/06/2008

<sup>1</sup>Çankırı Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ÇANKIRI

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

İletişim: Dr. Murat GÜLTEKİN

Çankırı Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ÇANKIRI

Tel: (0 532) 256 0951

Faks: (0 312) 447 53 03

E-posta: mrgultekin@yahoo.com

### Risk Faktörleri

Karşılanmamış östrojen EH için bilinen en önemli risk faktörüdür. Östrojen endometrial bezlerde ve stromal hücrelerde hem mutajenik hem de kanserojenik etkiye sahiptir. Fazla östrojen; PTEN mutasyonu ile etki gösterip hiperplazik lezyonlara; hiperplazik endometrial hücrelerde de zamanla total doz ve süreyle de bağlı olmak üzere neoplazik gelişmelere yol açmaktadır (1,11). Bu nedenle; hiperöstrojenik tüm durumlar EH için birer risk faktörüdür (örneğin kronik anovulasyon, obesite, tamoksifen kullanımı, karşılanmamış östrojen replasman tedavileri gibi). Endometrial hiperplazi açısından değerlendirilmesi gereken hasta grupları:

- >40 yaş anormal uterine kanama
- <40 yaş anormal kanamaları olup yukarıdaki risk faktörlerini taşıyan hastalar
- Medikal tedaviye yanıt vermeyen her türlü anormal kanamalar
- Karşılanmamış postmenopozal östrojen replasman tedavisi alanlar
- Smearde atipik glandüler hücrelerin saptandığı hastalar
- >40 yaşında smearde endometrial hücre saptanmalar
- Herediter non-polipozis kolorektal kanseri olan olgular

### Tanı

Endometrial hiperplazilerin tanısında altın standard yaklaşım endometrial biopsidir. Bu hastaların yönetiminde en önemli nokta yeterli miktarda doku örneklenmesi yapılarak, hiperplazik lezyonlar ile kanserin ayırımı yapabilmektir. Ancak günümüzde non-invazif klinik yöntemlerin de kullanımı; özellikle hiperplazi-kanser ayırıcı tanısında olabilecek potansiyel rolleri açısından araştırılmaktadır.

### Non-İnvazif

Servikal *sitoloji* tanıda nadiren faydalı olabilir. endometrial sitolojik taramaların (endocyte sampler) rutin kullanımı da son yıllarda tartışma konularına girmiştir. Fakat bu konuda da henüz yeterli çalışma yoktur (12).

Klinik çalışmaların bir kısmı da transvajinal *ultra-*

*sonografi (USG)* üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre; gri skala USG'ler endometrial hiperplazi tanısında pek yardımcı olamamaktadır. Özellikle premenapozal hasta gruplarında sensitivite ve spesifite değerleri oldukça düşüktür. Ortalama endometrial kalınlık gri skala USG'lerde EH için 16.2 (1.4-73) mm iken endometrial kanserlerde bu değer 18.7 (5-90) mm olarak bulunmuştur (13). Ancak yapılan bazı çalışmalarda; endometrial hiperplazi açısından negatif bir USG sonucunun (endometrial kalınlık <4-5 mm) negatif bir histereskopi sonucuna göre daha değerli olabildiği de saptanmıştır (14-16). Son yıllarda renkli doppler ve 3D-power doppler anjio USG'ler ile yapılan çalışmalar daha umut verici olsa da yine de yeterli düzeyde çalışma yoktur (13, 17-18). İntra-tümoral kan akımının %97.4 pozitif prediktif bir değer ile endometrial kanserleri (ortalama tumoral kan akımı %71.7) hiperplazilerden (ortalama kan akımı %5.6) ayırabildiği saptanmıştır (sensitivite %71.7, spesifite %94.4). Bununla beraber RI, PI ve PSV gibi doppler USG parametrelerinin anlamlı olmadığı saptanmıştır (13,17). Bir başka çalışmada da; 3D USG ile yapılan power anjio ile saptanan endometrial ve subendometrial akım indekslerinin de potansiyel olarak ayırıcı tanı da yardımcı olabileceği saptanmıştır (18). Ancak tabii ki daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır ve mevcut çalışmalar henüz bizi yönlendirici nitelikte değildir.

### İnvazif

Endometrial hiperplazilerin standard ve altın tanı metodu *endometrial biopsidir*. Ekzojen progesteron kullanımı patolojik değerlendirmeleri etkileyebileceğinden biopsiler çekilme kanamasından sonra alınmalıdır. Burada esas soru hangi teknik ile yapılan örnekleme optimal kabul edilebilir? Maaliyet zarar hesaplarına göre ofis endometrial biopsiler klasik dilatasyon ve küretaj biopsilerine göre daha üstün bulunmuştur (19). Yapılan araştırmalar ve meta-analizler sonucu da ofis biopsi araçları arasında hem endometrial kanserler de hem de endometrial hiperplazilerde tüm yaş gruplarında en yüksek spesifite ve sensitivitenin Pipelle metodunda olduğu saptanmıştır (20-22). Pipelle ve vabra ile yapılan çalışmalarda endometrial kanser saptama oranları %97-99, endomet-

rial hiperplazi saptama oranları ise %66.7-82.3 olarak rapor edilmiştir (20-22). Yetersiz örneklem ya da klinik şüphenin devam ettiği olgularda klasik D&C biopsisi önerilmektedir.

Yirmibirinci yüzyıl ile beraber, *ofis histeroskopi* tekniği de tıpkı ultrasonografi gibi ayaktan hasta değerlendirmelerinde giderek artan oranda kullanılmaya başlanmış ve pek çok yerde rutin muayenenin de bir parçası haline gelmiştir. Ofis histeroskopide endometrial hiperplaziler gross olarak çok değişken görünlere haiz olabilmektedir. Düzensiz rejenerasyon alanları, artmış vaskülarite, kanama, nekrotik alanlar, asimetric kalınlaşma ve polipoid yapılar gibi son derece heterojen görünlere sahip olabilirler (23-27). 2002 yılında Clark ve arkadaşları ofis histeroskopide sadece gross görünümle ile endometrial kanserleri saptama oranlarının araştırıldığı 65 çalışmayı bir meta-analiz içerisinde değerlendirmişlerdir (28). Bu tip gross görünümünün olduğu olgularda endometrial kanser riskinin %71.8'lere kadar yükseldiği ancak negatif histeroskopi olgularında ise kanser riskinin %0.6'lara kadar düştüğü görülmüştür. Ofis histeroskopinin endometrial hiperplazileri saptama oranları çok daha kısıtlı sayıda çalışmalar ile analiz edilmiştir. Endometrial hiperplazileri gross görünüm ile saptama oranları için yapılan bu araştırmalarda pozitif prediktif değer %48.0-71.4, negatif prediktif değer ise %92.0-95.4 oranlarında bulunmuştur.

Sonuç olarak; ofis histeroskopi ile olumlu sonuçlar bildirilmişse de yeterli ve güvenilir çalışmalar henüz

yoktur. Ofis histeroskopi ile yönlendirilmiş biopsiler dahi kanseri atlayabilir. Ofis histeroskopi özellikle yer kaplayan lezyonlarda ve polip zemininde gelişen hiperplazilerin tanısında önemlidir. Ofis histeroskopi; hiperplazi ve kanser ayırımında yeterli değildir. Ayrıca, her ne kadar prognostik rolü tartışılır olsa da; kanser olgularında ofis histeroskopinin peritoneal sitolojik yayılım yapma riski de mevcuttur. Bu nedenle; hiperplazi ve kanser düşünülen hastalarda öncelikle ofis biopsisi yapılmalı; histeroskopiye geçilecekse düşük basınçta yapılmalıdır.

## Sınıflama

### WHO 94 Sistemi

1994'lere kadar endometrial hiperplaziler çok heterojen sistemler kullanılarak sınıflandırılmıştır (hafif, orta ve ciddi hiperplaziler ya da kistik vs. adenomatöz hiperplaziler gibi). Daha sonraları ise endometrial hiperplaziler histolojik değerlendirme sonrası klasik olarak WHO 94 sistemi ile sınıflandırılmaktadır (Tablo 1) (29). Bu sistemde *hücrel atipiler ve yapısal paternler* kullanılarak endometrial hiperplaziler sınıflanmaktadır. Hiperplazi alt grupları da klinik olarak kansere progresyon riski ile orantılıdır (Tablo 1) (6). WHO 94 de en önemli kriter hücrel atipi olup; derecelendirme yapılmadan atipinin varlığı ya da yokluğu önemsenmektedir. Yapısal patern ise düzgün ve dallanma göstermeyen glandlerin varlığında basit, dallanma ve kıvrımlanmalar gösteren

**Tablo 1**—Endometrial Hiperplazilerde Sınıflama Sistemleri

WHO 94 Sistemi			
Basit (Adenomatöz) Hiperplazi		Kansere Progresyon (%)	
Atipisiz		1	
Atipili		3	
Kompleks Hiperplazi			
Atipisiz		9	
Atipili		29	
EIN Sistemi			
EIN Terimleri	Topografi	Fonksiyonel Kategori	Tedavi
Endometrial (Benign) Hiperplazi	Fokal	Östrojen Etkisi	Hormonal
EIN	Fokal, Difüz	Prekanser	Hormonal veya Cerrahi
Kanser	Fokal, Difüz	Kanser	Cerrahi

birbirine yakın glandlerin varlığında kompleks olarak isimlendirilir. Ancak yıllar içerisinde WHO 94 kullanımı da sorgulanır bir hale gelmiştir (30-32):

1. Bu konuda en önemli eksiklik WHO 94 endometrial hiperplazi sınıfları arasında sıralı bir progresyonun olmamasıdır. Yani basit atipisiz EH si olan bir hasta sıra ile önce kompleks atipisiz sonra basit atipili ve kompleks atipili EH geliştirerek endometrial kansere dönüşümü olur diyemeyiz. Basit hiperplaziden direk olarak endometrial kanserler gelişebilmektedir.
2. WHO 94 son derece subjektiftir. Yüksek intra ve interobserver varyasyonlar gösterir ve tekrarlanabilirliği de son derece düşüktür.
3. Pratikte hasta bazında tedaviyi net olarak yönlendirememektedir.
4. Konkamitan kanserler bu sistemde gözden kaçabilmektedir. Spesimenlerin yeniden değerlendirildiği retrospektif bazı çalışmalarda; endometrial kanserli olguların %45'ine varan kesiminde atipik hiperplazinin; atipik hiperplazinin olduğu vakaların spesimenlerin %17-62'sinde de konkamitan endometrial kanserlerin olduğu görülmüştür. Bu

kanserlerin de %7.9-51.0'inde myometrial invazyon saptanabilmektedir (3-10).

5. Endometrial karsinogenez üzerinde yapılan araştırmalar ve yeni bulgular da (klonalite, PTEN vs.) WHO 94 sınıflamasını zorlamaya ve sorgulamaya başlamıştır.

Bütün bu tartışmalar sonrası 2000 yılında Endometrial Kolloboratif Çalışma Grubu tarafınca yapılan değerlendirmeler sonrası Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (EIN) sınıflaması geliştirilmiştir (33-38).

### **EIN Sistemi**

EIN sistemi WHO 94'e göre gerçek kanser prekürsörlerinin daha iyi saptanabilmesi ve hiperplazisi olan hastaların tedavisinin daha iyi yönlendirilebilmesi için geliştirilmiş bir sınıflamadır (Tablo 1) (33-38). Bu sınıflamada endometrial patolojiler üç ana tanıdan birine girer:

1. Benign hiperplaziler (karşılanmamış östrojene bağlı benign yapısal değişiklikler)
2. EIN (önce lokal sonra difüz olan, monoklonal ve neoplazik bir gelişim)
3. Karsinoma

**Tablo 2—EIN Tanı Kriterleri\***

<b>Subjektif Kriterler</b>	
<b>Kriter</b>	<b>Yorum</b>
Yapı	Gland > Stroma Alanı (VPS <%55)
Sitoloji	Geri kalan endometrium ile sitolojik farklılık
Boyut	Maksimal lineer çap > 1 mm
Taklit eden lezyonlar ekarte edilir	Sekretuar, polip, onarım
Kanser ekarte edilir	Solid alanlar, belirgin kribriform büyüme
<b>Objektif Kriterler</b>	
<b>Kriter</b>	<b>Yorum</b>
D-Skoru	D-Skoru < 1 ise EIN, > 1 ise Benign Hiperplazi
Boyut	Maksimal lineer çap > 1 mm
Taklit eden lezyonlar ekarte edilir	Sekretuar, polip, onarım
Kanser ekarte edilir	Solid alanlar, belirgin kribriform büyüme

\*VPS= Volume percentage stroma

D-Skoru=  $+0.6229+0.0439 \times VPS-3.9934 \times \ln(SDSNA)-0.1592 \times OSD$

SDSNA=Standard deviation of short nuclear axis

OSD=Outer Surface Area

EIN sınıflaması günümüzde iki şekilde (subjektif ya da objektif kriterler ile) uygulanmaktadır.

**Subjektif EIN Kriterleri:** En önemli kriter volume percentage stroma-VPS'dir. Burada incelenen kesitte glandüler alanların stromal alana oranına bakılır. Stromal hacimin <%55 olduğu lezyonlar EIN olarak kabul edilir. VPS hesaplanması bazı yazarlara göre WHO 94 den dahi daha fazla subjektif bir kriterdir. Ayrıca VPS'nin düzgün hesaplanabilmesi, destekleyici morfolometri ve klonal analiz yapılabilmesi için ve ayrıca doğru ayırıcı tanuların yapılabilmesi için lezyon çapının en az bir mm (>1 mm) olması gerekmektedir.

**Objektif EIN Kriterleri:** Burada da en önemli kriter D-skorudur (morfolometri skoru). D-skoru patolojik olarak üç ana parametre ile hesaplanabilir. VPS (volume percentage stroma, <%55 olmalı), OSD (outer surface area, glandülerin dallanma ölçümü) ve SDSNA (standard deviation of shorter nuclear axis, bir tür nükleer varyasyon göstergesi). D skoru bir klonalite ve prekanserijenite göstergesidir. D skoru -4 ile +4 arasında değişir. D-skoru <1 olanlarda yüksek progresyon gözlemlenir ancak D skoru >1 olanlarda 22 yıllık takiplerde herhangi bir progresyon saptanmamıştır.

**WHO 94 vs. EIN Sistemi:** Literatürde bulunan sınırlı sayıda çalışmada D-skorunun kansere progresyonu göstermede çok daha başarılı olduğu saptanmıştır (39-41). Genel olarak D-skorunun sensitivitesi ve negatif prediktif değeri %100 iken WHO 94 için bu oranlar sıra ile %89 ve %94 olarak saptanmıştır (39-41).

EIN sınıflaması ile daha standardize tanılar konulup daha uygun tedaviler başlanabilmektedir. Ancak, EIN kullanımının günlük pratikte uygulanabilirliği ve maliyet zarar analizleri bilinmemektedir. Bu nedenle EIN sınıflamasının günümüzde rutin uygulanması halen tartışılır durumdadır.

WHO 94 ve EIN sisteminin uyumunu (konkordans) analiz eden bir çalışmada; WHO 94'e göre EIN tanısı alan hastaların %63'ünde atipik hiperplazi, %27'sinde kompleks hiperplazi ve %10'unda basit hiperplazi saptanmıştır. Aynı şekilde; WHO 94'e göre; atipik EH tanısı alan hastaların %79'unda, kompleks EH olanların %44'ünde ve basit EH olan hastaların da sadece %5'inde EIN saptanmıştır. Görüldüğü üzere bu iki sistem aslında pek de birbirleri ile uyumlu de-

ğildir ve hastaların doğru yönlendirilip uygun tedavileri alabilmeleri için halen sınıflamalara yönelik ciddi çalışmalara ihtiyaç vardır (42-43).

## Tedavi

Endometrial hiperplazilerde tedavi hiperplazinin tipi ve buna bağlı malignite potansiyeline; hastanın yaşı ve fertilitate arzusuna, genel sağlık durumuna ve over tümörleri gibi birlikte olan diğer jinekolojik problemlerin varlığına bağlıdır. Genel olarak tedavi opsiyonları medikal ve cerrahi olarak iki gruba ayrılabilir (Tablo 3) (43-65). Genel prensipler şu şekilde özetlenebilir:

- Siklik vs. devamlı (contineous) progestagen tedavileri arasında bir fark olup olmadığı bilinmemektedir
- Genellikle atipisiz olgularda düşük doz progestagen tedavisi tercih edilir (Tablo 1)

**Tablo 3—Endometrial Hiperplazilerde Tedavi**

### Medikal Tedaviler

1. Projestinler
  - a. Düşük Doz (Her ay 12-14 gün)
    - Medroksiprogesteron Asetat (Provera®, Farlutal®): 10-20 mg/gün
    - Norethindron Asetat: 5 mg /gün
    - Mikronize Progesteron (Oral Progestan®, Vajinal Cyclogest®): 200 mg
    - Megestrol Asetat (Megace®): 20-40 mg/gün
  - b. Yüksek Doz (Her ay 21 gün)
    - Medroksiprogesteron Asetat 40-100 mg/gün
    - Mikronize Progesteron 300-400 mg/gün
    - Megestrol Asetat 80-160 mg/gün
2. Oral kontraseptifler
3. Ovulasyon İndüksiyonu
4. Levanorgestrel içeren Rahim İçi Araçlar (Mirena®)
5. Danazol (400 mg/gün, 3 ay)
6. GnRH Analogları (Triptorelin® 3.75 mg/ay, 3-6 ay )
7. Aromataz İnhibitörleri
8. Danazol İçeren Rahim İçi Araçlar
9. Mifepristone (RU486)

### Cerrahi Tedaviler

1. Dilatasyon ve Küretaj
2. Endometriyal Ablasyon veya Rezeksiyon
3. Histerektomi

- Atipili olgularda yüksek doz progestagen tedavisi ya da fertilitate arzusu olmayan hastalarda cerrahi tedaviler tercih edilir (Tablo 1)
- Genç ve fertilitate arzusu olan hastalarda ve genel durumu operasyona el vermeyen hastalarda; cerrahi tedavilerden uzak durulmaya çalışılır. Hatta oral kontraseptifler ya da infertilite / anovulasyon varsa kontrollü overyan hiperstimulasyon ve gebelik önerilebilir.
- Medikal tedavilerde 3-6 ay ara ile endometrial biopsiler ile kontrol yapılır
- <40 yaşda, atipisiz olgularda D&C ya da endometrial rezeksiyon/ablasyon önerilebilir.
- Histerektomi endikasyonları: 1)  $\leq$ 40 yaş ve rekürren atipili 2) >40 yaş atipili veya atipisiz olgularda
- Konkamitant endometrial kanserlerin ya da over tümörlerin olma olasılığı nedeni ile endometrial hiperplaziler en azından bir jinekolog onkolog ile işbirliği ile tedavi edilmelidir. Tedavi planlamasında ayrıca tecrübeli patologların biopsiler üzerindeki denetiminin de önemli olduğu asla unutulmamalıdır.
- Progestagen tedavileri günümüzde halen en ucuz ve en etkin tedaviler arasındadır.
- Atipisiz olgularda düşük doz progestagen tedavisinde cevap oranı %80, persistans %6, rekürrens %14 ve kansere progresyon %0 olarak saptanmıştır. Atipisiz olguların tedaviye yanıt oranları daha iyidir (48).
- Atipili olgularda yüksek doz progestagen tedavisine yanıt oranları daha değişkendir. Ancak kullanılan progestagen tiplerine bağlı olarak belirgin ve anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Toplam cevap oranları %87-100 arasında bildirilmiştir (50-51).

## SONUÇLAR

Endometrial hiperplazilerin yönetiminde malignite potansiyelini gösterecek olan objektif prognostik kriterler halen tamamı ile geliştirilememiştir. EIN sistemi WHO 94'e göre daha prognostik olsa da pratik hayatta uygulanabilirliği tartışılmaktadır. Atipisiz olgular medikal tedaviye daha iyi yanıt vermektedir. Atipili genç kadınlarda da medikal konservatif tedavi en uygun yaklaşımdır. Histerektomi niha-

i tedavi sağlar ancak belirli olgularda endikedir. Özellikle atipili olgularda olmak üzere eşlik edebilecek östrojen salgılayan over tümörleri veya endometrial kanserler düşünüldüğünde bu olguların tecrübeli patologlar ve jinekolog onkologların gözetiminde tedavi edilmesi uygundur.

## KAYNAKLAR

1. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 May;59(5):368-78.
2. Soslow RA. Problems with the current diagnostic approach to complex atypical endometrial hyperplasia. *Cancer.* 2006 Feb 15;106(4):729-31.
3. Gücer F, Reich O, Tamussino K, Bader AA, Pieber D, Schöll W, Haas J, Petru E. Concomitant endometrial hyperplasia in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1998 Apr;69(1):64-8.
4. Pickar JH, Archer DF. Is bleeding a predictor of endometrial hyperplasia in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy? Menopause Study Group (United States, Italy, Netherlands, Switzerland, Belgium, Germany, and Finland). *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Nov;177(5):1178-83.
5. Karamursel BS, Guven S, Tulunay G, Kucukali T, Ayyhan A. Which surgical procedure for patients with atypical endometrial hyperplasia? *Int J Gynecol Cancer.* 2005 Jan-Feb;15(1):127-31.
6. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer.* 1985 Jul 15;56(2):403-12.
7. Janicek MF, Rosenshein NB. Invasive endometrial cancer in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 1994 Mar;52(3):373-8.
8. Dunton CJ, Baak JP, Palazzo JP, van Diest PJ, McHugh M, Widra EA. Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 May;174(5):1518-21.
9. Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Apr 1;125(2):259-64.
10. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2006 Feb 15;106(4):812-9.
11. Ferenczy A, Gelfand MM, Tzipris F. The cytodynamics of endometrial hyperplasia and carcinoma. A review. *Ann Pathol.* 1983 Sep;3(3):189-201.

12. Norimatsu Y, Shimizu K, Kobayashi TK, Moriya T, Tsukayama C, Miyake Y, Ohno E. Cellular features of endometrial hyperplasia and well differentiated adenocarcinoma using the Endocyte sampler: Diagnostic criteria based on the cytoarchitecture of tissue fragments. *Cancer*. 2006 Apr 25;108(2):77-85.
13. Emoto M, Tamura R, Shiota K, Hachisuga T, Kawabayashi T. Clinical usefulness of color Doppler ultrasound in patients with endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer*. 2002 Feb 1;94(3):700-6.
14. Arslan M, Erdem A, Erdem M, Yazici G, Himmetoglu O, Gursoy R. Transvaginal color Doppler ultrasonography for prediction of pre-cancerous endometrial lesions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003 Mar;80(3):299-306.
15. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*. 1998 Nov 4;280(17):1510-7.
16. Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, Hendrix SL, Grabbill S, Kravitz B, MacDonald B. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Jan;184(2):70-5.
17. Wilailak S, Jirapinyo M, Theppisai U. Transvaginal Doppler sonography: is there a role for this modality in the evaluation of women with postmenopausal bleeding? *Maturitas*. 2005 Feb 14;50(2):111-6.
18. Mercé LT, Alcázar JL, Engels V, Troyano J, Bau S, Bajo JM. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: intraobserver reproducibility. *Gynecol Oncol*. 2006 Mar;100(3):544-50.
19. Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN. Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol*. 1993 Jun;81(6):968-75.
20. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. 2000 Oct 15;89(8):1765-72.
21. Xie X, Lu WG, Ye DF, Chen HZ, Fu YF. The value of curettage in diagnosis of endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2002 Jan;84(1):135-9.
22. Elsandabese D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynaecol*. 2005 Jan;25(1):32-4.
23. Arslan S, Aytan H, Gunyeli I, Koc O, Tuncay G, Tapisiz OL. Office hysteroscopic evaluation of endometrium: can we hit the target? *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Mar;271(3):200-2. Epub 2004 Aug 13.
24. Arslan S, Gökmen O, Tuncay G. The office hysteroscopic evaluation of postmenopausal patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2004 Jul;270(1):31-3.
25. Garuti G, Mirra M, Luerti M. Hysteroscopic view in atypical endometrial hyperplasias: A correlation with pathologic findings on hysterectomy specimens. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006 Jul-Aug;13(4):325-30.
26. Lasmar RB, Dias R, Barrozo PR, Oliveira MA, da Silva Freire Coutinho E, da Rosa DB. Prevalence of hysteroscopic findings and histologic diagnoses in patients with abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril*. 2007 Sep 21;
27. Lasmar RB, Barrozo PR, de Oliveira MA, Coutinho ES, Dias R. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006 Sep-Oct;13(5):409-12.
28. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA*. 2002 Oct 2;288(13):1610-21.
29. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. Uterine corpus. *Histological Typing of Female Genital Tract Tumors*. New York: Springer-Verlag, 1994:13-31.
30. Diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1012-9.
31. Bergeron C, Nogales F, Masseroli M, et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO Classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1102-8.
32. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, Gallup DG. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006 Feb 15;106(4):804-11.
33. Mutter GL. Histopathology of genetically defined endometrial precancers. *Int J Gynecol Pathol*. 2000 Oct;19(4):301-9.
34. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, Faquin WC. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol*. 2000 Mar;190(4):462-9.
35. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol*. 2000 Mar;76(3):287-90.
36. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 2007 Apr;26(2):103-14.
37. Mohan H, Baak JP. Morphometrical analysis in endometrial hyperplasia: predictive of progression to cancer. *Indian J Pathol Microbiol*. 2006 Jan;49(1):21-2.
38. Orbo A, Baak JP, Kleivan I, Lysne S, Prytz PS, Broecker MA, Slappendel A, Tichelaar HJ. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for

- the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway. *J Clin Pathol.* 2000 Sep;53(9):697-703.
39. Baak JP, Mutter GL. EIN and WHO94. *J Clin Pathol.* 2005 Jan;58(1):1-6.
  40. Baak JP, Ørbo A, van Diest PJ, Jiwa M, de Bruin P, Broekaert M, Snijders W, Boodt PJ, Fons G, Burger C, Verheijen RH, Houben PW, The HS, Kenemans P. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol.* 2001 Jul;25(7):930-5.
  41. Baak JP. The role of computerized morphometric and cytometric feature analysis in endometrial hyperplasia and cancer prognosis. *J Cell Biochem Suppl.* 1995;23:137-46.
  42. Mutter GL. Diagnosis of premalignant endometrial disease. *J Clin Pathol.* 2002 May;55(5):326-31.
  43. Hecht JL, Ince TA, Baak JP, Baker HE, Ogden MW, Mutter GL. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol.* 2005 Mar;18(3):324-30.
  44. Marsden DE, Hacker NF. Optimal management of endometrial hyperplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001 Jun;15(3):393-405.
  45. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2).
  46. Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2).
  47. Archer DF. The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Menopause.* 2001 Jul-Aug;8(4):245-51.
  48. Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Jan;160(1):126-31.
  49. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol.* 1997 Sep;90(3):434-40.
  50. Gal D. Hormonal therapy for lesions of the endometrium. *Semin Oncol.* 1986 Dec;13(4 Suppl 4):33-6.
  51. Lindahl B, Alm P, Fernö M, Killander D, Långström E, Norgren A, Tropé C. Prognostic value of steroid receptor concentration and flow cytometrical DNA measurements in stage I-II endometrial carcinoma. *Acta Oncol.* 1989;28(4):595-9.
  52. Wildemeersch D, Dhont M. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 May;188(5):1297-8.
  53. Pérez-Medina T, Bajo J, Folgueira G, Haya J, Ortega P. Atypical endometrial hyperplasia treatment with progestogens and gonadotropin-releasing hormone analogues: long-term follow-up. *Gynecol Oncol.* 1999 May;73(2):299-304.
  54. Sedati A, Mariani L, Giovinazzi R, Yacoub M, Atlante G. The effectiveness of danazol therapy in postmenopausal women affected by endometrial hyperplasia. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1992;19(3):161-5.
  55. Grimbizis G, Tsalikis T, Tzioufa V, Kasapis M, Mantalakis S. Regression of endometrial hyperplasia after treatment with the gonadotrophin-releasing hormone analogue triptorelin: a prospective study. *Hum Reprod.* 1999 Feb;14(2):479-84.
  56. Tamaoka Y, Orikasa H, Sumi Y, Sakakura K, Kamei K, Nagatani M, Ezawa S. Direct effect of danazol on endometrial hyperplasia in adenomyotic women: treatment with danazol containing intrauterine device. *Hum Cell.* 2000 Sep;13(3):127-33.
  57. Järvelä I, Tekay A, Santala M, Jouppila P. Thermal balloon endometrial ablation therapy induces a rise in uterine blood flow impedance: a randomized prospective color Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Jan;17(1):65-70.
  58. Minassian VA, Mira JL. Balloon thermoablation in a woman with complex endometrial hyperplasia with atypia. A case report. *J Reprod Med.* 2001 Oct;46(10):933-6.
  59. Newfield RS, Spitz IM, Isacson C, New MI. Long-term mifepristone (RU486) therapy resulting in massive benign endometrial hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Mar;54(3):399-404.
  60. Tabata T, Yamawaki T, Yabana T, Ida M, Nishimura K, Nose Y. Natural history of endometrial hyperplasia. Study of 77 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2001 May;265(2):85-8.
  61. Tabata T, Yamawaki T, Ida M, Nishimura K, Nose Y, Yabana T. Clinical value of dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet.* 2001 Jan;264(4):174-6.
  62. Jacques SM, Qureshi F, Munkarah A, Lawrence WD. Interinstitutional surgical pathology review in gynecologic oncology: I. Cancer in endometrial curettings and biopsies. *Int J Gynecol Pathol.* 1998 Jan;17(1):36-41.
  63. Gimpelson RJ. Not so benign endometrial hyperplasia: endometrial cancer after endometrial ablation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1997 Aug;4(4):507-11.
  64. Cianferoni L, Giannini A, Franchini M. Hysteroscopic resection of endometrial hyperplasia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1999 May;6(2):151-4.
  65. Agorastos T, Vaitis V, Pantazis K, Efstathiadis E, Vavilis D, Bontis N. Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Feb 1;118(2):239-40.