

Endometrial hyperplasia

Hiperplasia endometrial

Vera Cunha*, Lina Redondo**, Ana Fatela***, Carlos Marques****
Maternidade Dr. Alfredo da Costa

Abstract

Endometrial hyperplasia (EH) is a commonly seen clinical disorder. Patients present with abnormal uterine bleeding. Unopposed estrogen either from an endogenous or exogenous source is the most important etiologic factor. Clinical importance is the underlying risk of concomitant cancer and the potential risk of progression to endometrial carcinoma. A histological result of EH raises some questions: 1) how accurate is the classification of EH severity (which changes prognosis and treatment); 2) what is the probability of a co-existent carcinoma; 3) if excluded what is the risk of progression to cancer in our patient. Treatment depends on patient's age, fertility desire and type of present hyperplasia. Progestagens are still the most commonly used medical treatment modality; response rates are higher in cases without atypia. Hysterectomy may be performed as a definitive treatment option.

Keywords: Hiperplasia endometrial; Neoplasia intra-epitelal endometrial; Carcinoma do endométrio.

INTRODUÇÃO

A Hiperplasia Endometrial (HE) é uma entidade histológica caracterizada pela proliferação de glândulas endometriais. A hiperplasia é a resposta normal do endométrio a um estímulo estrogénico. Quando o estímulo está aumentado, e sobretudo não compensado pela progesterona, ocorre um crescimento exagerado do componente glandular do endométrio. Há um aumento do *ratio* glândulas/estroma e as glândulas têm tamanho e forma variáveis, podendo o epitélio glandular apresentar ou não atipias.

Perante uma HE levantam-se dois problemas fundamentais: diagnóstico, porque nem sempre a sua classificação histológica é consensual; terapêutico, por existirem várias opções mas nenhum protocolo *standardizado*.

Estima-se que 1,5% das mulheres com hemorragia uterina anómala venha a ter um diagnóstico de HE^{1,2}. Sendo um diagnóstico histológico, e muitas vezes um achado em peças operatórias de histerectomias reali-

zadas por outras indicações, a sua incidência é difícil de estimar. A hiperplasia sem atipia parece ser mais frequente (0,5-5%) do que a hiperplasia com atipia (inferior a 1%)^{3,4}.

Contudo, a importância clínica da HE não passa pela sua incidência. Ela é vista como precursora do cancro do endométrio, estando a progressão dependente do seu tipo histológico^{5,6}. Em 1985, Kurman *et al.* publicava dados sobre o risco estimado de progressão para cancro: 1, 3, 8 e 29% para mulheres com HE simples, complexa, simples com atipia e complexa com atipia, respectivamente⁷. A co-existência com o cancro poderá ocorrer em 5-10% dos casos⁷⁻¹¹.

Considera-se, classicamente, uma patologia de largo espectro, que inclui desde a proliferação ligeira e reversível de glândulas dilatadas à existência de glândulas anómalas com bizarras nucleares. O espectro parece ser contínuo, delineando a história natural do cancro do endométrio.

No entanto, nem sempre se definem claramente as características histopatológicas que diferenciam uma HE de baixo de uma de alto risco. As classificações actuais tentam captar as diferenças de gravidade no espectro da HE mas algumas lesões continuam a ser difíceis de distinguir de carcinomas endometrióides bem diferenciados.

*Interna de Ginecologia/Obstetrícia na Maternidade Dr. Alfredo da Costa

**Assistente Hospitalar, Maternidade Dr. Alfredo da Costa

***Assistente Hospitalar Graduada, Maternidade Dr. Alfredo da Costa

****Chefe de Serviço, Director do Serviço de Ginecologia da Maternidade Dr. Alfredo da Costa

ETIOLOGIA

A origem da proliferação não compensada das glândulas endometriais está na exposição do endométrio a estrogénios, sem progestagénios. O efeito parece ser dose e tempo-dependente¹². A exposição pode ser endógena, como aquela que ocorre na insuficiência do corpo amarelo, na perimenopausa, na anovulação/disovulação da Síndrome do Ovário Poliquístico, na obesidade ou em alguns tumores do ovário produtores de estrogénios. As fontes exógenas podem resultar da toma de estrogénios isolados ou de tamoxifeno. O estímulo da terapêutica hormonal combinada (THC) não está ainda esclarecido: a THC contínua não parece estar relacionada com o aparecimento de HE; o PEPI *Trial* revelou um risco semelhante ao placebo em mulheres a fazer THC, sequencial ou contínua, durante 3 anos¹³⁻¹⁵.

Sendo o estímulo estrogénico não compensado a causa subjacente à HE, todos os estados hiperestrogénicos serão factor de risco para HE, alguns deles comuns ao cancro do endométrio (Quadro I).

PATOGÉNESE

É indiscutível o efeito mitogénico dos estrogénios so-

QUADRO I. FACTORES DE RISCO PARA CANCRO DO ENDOMÉTRIO

| Factor de Risco | Risco Relativo |
|--|--------------------------------|
| Idade | ND |
| Terapêutica com estrogénios | 2-10 |
| Tamoxifeno | 2 |
| Tumor secretor de estrogénios | ND |
| Menopausa tardia | 2 |
| Menarca precoce | ND |
| Nuliparidade | 2 |
| Anovulação Crónica (SOP) | 3 |
| Obesidade | 2-4 |
| DM | 2 |
| Ca. Colo-rectal não polipósico hereditário | 22-50% <i>lifetime risk</i> |
| AF de ca. do endométrio, ovário, mama, cólon | ND |

ND: RR não disponível.

Adaptado de Smith, RA, von Eschenbach, AC, Wender, R, et al. American Cancer Society Guidelines for Early Endometrial Cancer Detection: Update 2001

bre o estroma e sobre as glândulas endometriais mas o seu perfil mutagénico é controverso. Com o desenvolvimento da genética molecular novas teorias têm surgido sobre a HE e o cancro¹⁶⁻¹⁸. Parecem existir outras mutações, não mediadas pelos estrogénios, que ocorrem mais tarde na sequência do espectro Hiperplasia - Carcinoma do endométrio.

Oitenta por cento dos cancros do endométrio são adenocarcinomas endometrióides, estrogénio-dependentes. É o tipo histológico de cancro que parece derivar da HE, sendo a HE atípica uma etapa intermediária. E a verdade é que se verificou existirem mutações comuns a ambos: K-ras, instabilidade nos microsátélites e mutações do gene PTEN, presentes em 20, 20-30 e 83% dos casos, respectivamente¹⁶⁻¹⁹. As mutações do K-ras e os defeitos na reparação ocorrerão tardiamente na progressão. Pelo contrário, a mutação do onco-supressor PTEN parece ser um evento precoce, tornando-o um possível marcador das fases pré-malignas da doença. A expressão fisiológica da perda da proteína PTEN das glândulas endometriais, é maior num ambiente mitótico, rico em estrogénios, quando a sua função supressora é mais necessária.

Os tumores serosos, estrogénio-independentes, derivam mais de endométrios atrofícos (mais de 90% dos casos) do que hiperplásicos²⁰. Algumas das mutações frequentemente presentes nestes tumores, raramente surgem na HE, como é o caso do oncosupressor p53²¹.

CLÍNICA

A HE corresponde ao aumento de volume de uma mucosa pouco madura e disfuncional. O epitélio torna-se mais frágil, sangrando facilmente. A hemorragia uterina anómala é a manifestação clínica *major*, seja sob a forma de menorragia, metrorragia, menometrorragia ou hemorragia pós-menopausa. É mais frequente na perimenopausa, quando ocorrem alterações na duração e *ratio* hormonal do ciclo menstrual (equilíbrio estrogénios-progestagénios)²². Na puberdade, as disovulações são as mais frequentemente responsáveis pela HE.

CLASSIFICAÇÃO

Têm surgido, ao longo do tempo, vários sistemas de classificação da HE, numa tentativa de aperfeiçoar o diagnóstico e representar o mais fielmente possível a

QUADRO II. SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO DE HE

| | | | | | |
|---|-------------|-------------|---------------------------------------|------------------------|----------------|
| OMS 1994 | HE Simples | HE Complexa | HE Simples com Atipia | HE Complexa com Atipia | |
| OMS <i>Adaptação de Zaino et al.</i> | HE Simples | HE Complexa | HE com Atipia | | |
| NIE (EIN) | Hiperplasia | | Neoplasia Intra-epitelial Endometrial | | Adenocarcinoma |

OMS – Organização Mundial de Saúde

NIE – Neoplasia Intra-epitelial Endometrial

EIN – Endometrial Intraepithelial Neoplasia

sua história natural. Todos dividem as HE com base em três características histológicas: *ratio* glândulas/estroma, variação no tamanho e forma das glândulas, e existência ou não de atipias.

Em 1994, a OMS definiu 4 tipos de HE, em função da arquitectura do estroma - número de glândulas (*crowding*) e complexidade da sua arquitectura (forma) - e a presença ou não de atipia - epitélio hiper-cromático, nucléolos proeminentes núcleos grandes (*ratio* núcleo/citoplasma aumentado).

No entanto, a classificação da OMS foi revelando várias limitações: variações intra e inter-observador, e, por isso, baixa reprodutibilidade⁴; nem sempre a progressão entre as diferentes classes é consecutiva e linear, ou seja, uma HE simples pode progredir directamente para um cancro endometrial sem passar pela atipia ou HE complexa; é difícil o diagnóstico diferencial entre a HE com atipia e o cancro. Um grupo de especialistas em Ginecologia Oncológica reuniu vários consultores, anátomo-patologistas, e mostrou que 40% das HE foram reclassificadas num grau inferior; 30% das HE complexas com atipia foram reclassificadas em cancros²³. A maioria dos estudos documentaram o baixo nível de concordância diagnóstica da classificação da OMS de 1994²⁴⁻²⁷. Os níveis de concordância foram ligeiramente maiores na HE simples (24-44%) e atípica (25-38%) do que na HE complexa (16-18%)^{24,27}. A baixa reprodutibilidade deste primeiro sistema de classificação deixava antever um terreno pouco seguro para decisões terapêuticas.

Dois estudos demonstraram maior concordância quando as quatro categorias da OMS foram revistas e condensadas em apenas duas: HE sem atipia *versus* HE atípica^{26,27}. A mais valia desta adaptação foi a junção da HE simples e HE complexa, já que ambas

parecem ser tipos de HE de baixo risco. Além disso, ao reduzir o número de alternativas, ganha-se em concordância.

Ainda assim, a dicotomia 'sem/com atipia' continua a exigir dos anátomo-patologistas o critério mais difícil de reconhecer e quantificar: diferenciar lesões com base na atipia nuclear²⁷.

Perante as dificuldades do sistema da OMS, o *Endometrial Collaborative Group* definiu, em 2002, um sistema de classificação alternativo que define 3 categorias: HE, neoplasia intra-epitelial endometrial (NIE) e adenocarcinoma²⁸⁻³¹. Foi desenvolvido com o objectivo de detectar melhor lesões precursoras de cancro e melhorar as decisões terapêuticas. A HE aplicar-se-ia a alterações difusas tipicamente observadas com a anovulação, lesões hiperplásicas benignas monoclonais (antiga HE simples e algumas HE complexas). A NIE referir-se-ia a lesões pré-malignas do endométrio. A HE benigna resulta de um endométrio normal que responde a um estímulo estrogénico. As células glandulares da NIE são intrinsecamente anormais, com mutações monoclonais que conferem vantagem na multiplicação. Só foram reconhecidas em 2000³².

Esta nova classificação assenta em critérios subjectivos e objectivos (Quadro III).

As classes podem ser determinadas subjectivamente, de uma forma semi-quantitativa, pela relação entre o volume do estroma e o volume total do tecido (estroma + epitélio + lúmen glandular)^{33,34}. As medidas objectivas (que reflectem o volume glandular, a complexidade arquitectural e a atipia celular) são usadas para calcular o *D-score* (DS). O DS é uma medida que faz a análise morfométrica dos achados histológicos. Varia entre -4 e +4. Um DS inferior a 1 corresponderá a uma NIE, com uma elevada probabilidade de pro-

QUADRO III. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DO SISTEMA NIE**Critérios Subjectivos**

| Critério | Definição |
|----------|----------------------------------|
| D-score | <1 EIN >1 Hiperplasia benigna |
| Diâmetro | Diâmetro máximo linear > 1mm |

Critérios Objectivos

| Critério | Definição |
|-----------|--|
| Estrutura | Área glandular > estroma (VPS<55%) |
| Citologia | Discrepância citológica no endométrio normal |
| Diâmetro | Diâmetro máximo linear > 1mm |

VPS-volume percentage stroma; D-score = $0.6229 + 0.0438 \times \text{VPS} - 3.9934 \times \ln(\text{SDSNA}) - 0.1592 \times \text{OSD}$; (SDNA-standard deviation of short nuclear axis; OSD-outer surface area)

Adaptado de Gultekin M et al. Eur J Gynaecol Oncol 2009, 30 (4); 396-401

gressão para cancro. Um DS no mínimo de 1 sugere um baixo risco de malignidade³⁴. Tem demonstrado uma elevada reprodutibilidade intra e inter-observador³⁵.

A classificação NIE parece também ser mais rigorosa na avaliação do risco de progressão da doença³⁶. A presença de NIE foi o índice prognóstico mais forte para um cancro do endométrio futuro. Identificou mulheres com lesões benignas que teriam sido classificadas como sendo de alto-risco pela classificação da OMS³⁷.

Ainda assim, na prática, o uso do sistema NIE não está bem testado e a sua relação custo-benefício ainda é pouco clara.

DIAGNÓSTICO

Ainda que a ecografia nos possa mostrar uma linha endometrial espessada, não é ela que faz o diagnóstico de hiperplasia. A ecografia revela-se pouco útil, particularmente na pré-menopausa. Foram definidos diâmetros médios de espessuras endometriais, típicas de HE ou cancro³⁸ mas sem grande utilidade. O valor preditivo negativo da espessura endometrial é muito mais significativo na pós-menopausa: 99% para endométrios inferiores a 4 mm³⁹⁻⁴¹. Além disso, antes da menopausa, o momento de realização da ecografia é determinante para avaliar correctamente o endométrio

(logo após o fim da hemorragia). Estudos recentes falam de dados promissores do estudo Doppler, na análise do fluxo sanguíneo intra-tumoral e/ou subendometrial; os resultados são ainda limitados.

Sabendo que a HE é um conceito definido histologicamente, facilmente se percebe que o diagnóstico é sempre histológico. É então necessária uma amostra (suficiente) de tecido endometrial. Pode ser obtida sob visão directa, numa histeroscopia, através de uma biópsia dirigida; cegamente, através de curetagem, aspiração e biópsia fraccionada ou, simplesmente e a baixo custo, através de uma *Pipelle* de Cornier. A correlação das amostras das 3 abordagens é excelente⁴²⁻⁴⁴. A *Pipelle* tem sido cada vez mais utilizada, demonstrando elevada sensibilidade e especificidade em qualquer idade, quer no diagnóstico de HE quer no de carcinoma⁴⁵⁻⁴⁷. Comparando a *Pipelle* com a *Vabra* os estudos demonstraram valores preditivos para o cancro do endométrio e para a HE de 97-99% e de 66,7-82,3%, respectivamente⁴⁵⁻⁴⁷. Na histeroscopia, a HE pode apresentar aparências variadas: vascularização exuberante, áreas de necrose, regeneração irregular, hemorragia, espessamentos polipóides. Além disto, o risco de disseminação peritoneal de células malignas com este método tem sido questionado. Uma meta-análise recente de Chang *et al.* concluiu que a histeroscopia pré-operatória em doentes com cancro do endométrio pode aumentar o risco de disseminação peritoneal, mas não em doentes no estágio I ou II. Também não ficou demonstrada associação entre a histeroscopia pré-operatória e um pior prognóstico da doença.

TERAPÊUTICA

O tratamento da HE tem dois propósitos: controlar a hemorragia, por um lado, prevenir a progressão para cancro, por outro.

Antes de o iniciarmos, há que avaliar previamente cada doente: a idade (e o desejo de preservar a fertilidade), a menopausa, o IMC, a exclusão de algum factor etiológico, controlável (por exemplo, um tumor do ovário), o tipo de HE, são alguns dos factores que pesam na decisão.

A terapêutica da HE pode ser médica ou cirúrgica. Se a opção for médica, os progestativos são os fármacos de primeira linha. Existem vários esquemas, com diferentes tipos, durações e dosagens de progestativo (Quadro I). O *Mirena*® (levonorgestrel) é considerado a primeira linha pelas sociedades científicas ACOG

QUADRO IV. RESUMO DE ALGUNS ESQUEMAS DE TERAPÊUTICA COM PROGESTATIVOS

a. Baixa dosagem (12-14 dias/mês)

- Ac. de medroxiprogesterona – Provera® 10-20 mg/dia
- Ac. de noretisterona 5mg/dia
- Progesterona micronizada – Utrogestan® 200mg/dia
- Ac. de megestrol – Megace® 20-40mg/dia

b. Alta dosagem (21d/mês)

- Ac. de medroxiprogesterona – Provera® 40-100 mg/dia
- Progesterona micronizada – Utrogestan® 300-400mg/dia
- Ac. de megestrol – Megace® 80-160mg/dia

c. Levonorgestrel – Mirena® 20 mcg/dia

e RCOG. Num estudo de Gallos *et al.* a taxa de regressão com o *Mirena*® foi de 92% na HE Complexa, e de 90% na HE com atipia (*versus* 66% e 69% com o progestativo, respectivamente)⁴⁹.

Os progestativos desencadeiam a deciduização do estroma, diminuindo a espessura do endométrio, através de um triplo mecanismo de acção: activam os receptores de progesterona, diminuem os receptores de estrogénios (e de progesterona), activam a hidroxilase que converte estradiol em estrona. A resposta parece ser tanto melhor se a HE for sem atipia (50% *versus* 84%) e se a toma for no mínimo durante 12-14 dias/mês⁵⁰.

Não é o facto da hiperplasia ser simples ou complexa que determina a escolha do tipo e dose de progestativo, mas sim a presença ou não de atipia.

Hiperplasia Endometrial sem atipia

Em mulheres antes da menopausa, os regimes com doses baixas de progestativo têm demonstrado eficácia (Quadro IV). Se a mulher deseja engravidar, a indução da ovulação é uma boa opção: desenvolverá o corpo amarelo e a libertação de progestagénios endógenos.

Na menopausa, para além dos regimes de baixa-dosagem (Quadro IV), pode propôr-se a administração diária de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP), durante 3 meses. Uma biópsia do endométrio deve ser repetida no final deste período. A histerectomia deve ser ponderada se a biópsia mostrar persistência. Num estudo com 65 doentes, sob AMP cíclico durante 3 meses, verificou-se uma regressão de HE sem atipia em 86% dos casos, com 6% de recidiva⁵¹.

QUADRO V. ALTERNATIVAS DE TERAPÊUTICA DE PREVENÇÃO/MANUTENÇÃO

1. Contraceção Hormonal Combinada

2. Progestativos cíclicos/ contínuos

- AMP 5-10mg/dia 12-14 dias
- Acetato de noretisterona 5-15mg/dia 12-14 dias
- Progesterona micronizada vaginal 200mg/dia 12-14 dias
- Depoprovera®
- Mirena®

Hiperplasia Endometrial com atipia

Em idade fértil, deve ser oferecido um regime de alta dosagem de progestativos, findo o qual se deve confirmar a ablação hormonal, por biópsia. Note-se que devem esperar-se 2-6 semanas após o fim do tratamento, para rebiopsar o endométrio.

Em caso de persistência, a dose deve ser aumentada, ou, se a mulher já não desejar engravidar, considerar a histerectomia; se a biópsia não mostrar atipia, a mulher deve ser mantida numa terapêutica de manutenção, sob vigilância histológica de 6-6 ou 12-12 meses (Quadro V).

Na menopausa, a HE com atipia é indicação para histerectomia. Como alternativa, está descrita a resolução de HE atípicas em doentes tratadas com *Mirena*® e em mulheres que fizeram doses elevadas de AMP (600 mg por dia associadas a ácido acetilsalicílico)⁵²⁻⁵⁴.

Os agonistas das gonadotrofinas têm sido usados com sucesso em mulheres com HE, como alternativa aos progestativos. Induzem uma pseudo-menopausa. Num estudo publicado⁵⁵, com 42 mulheres na pré-menopausa, medicadas com leuprolide durante 6 meses, houve uma regressão de 83%. A administração de danazol durante 6 meses também se mostrou eficaz (regressão em 83% das doentes) mas com efeitos secundários importantes⁵⁶.

Quando a terapêutica médica não é uma opção, existe a ablação endometrial e a histerectomia. A ablação endometrial tem resultados publicados⁵⁷, mas questiona-se a sua eficácia a longo prazo, nomeadamente por deixar ilhas residuais de tecido com lesão e poder provocar sinéquias.

CONCLUSÕES

O diagnóstico de HE levanta algumas questões: até

que ponto a classificação é precisa e segura para a decisão terapêutica; qual o risco de progressão para ou coexistência com cancro.

Na ausência de terapêuticas *standardizadas* e de estudos randomizados controlados que avaliem diferentes modalidades terapêuticas, a primeira opção deve focar-se nos factores etiológicos. Na HE sem atipia deve optar-se pelos progestativos e em doses baixas. Não há evidência na escolha de regime contínuo *versus* cíclico. Na HE com atipia a escolha passa por doses altas de progestativos ou pela histerectomia. A resposta a altas doses é variável mas parece não haver diferença quanto ao tipo de progestativo usado. A histerectomia é adequada face ao risco de malignização ou co-existência de cancro.

No futuro, a investigação deve ser orientada para o diagnóstico, no sentido de diferenciar a HE de adenocarcinoma, e para a identificação de biomarcadores que estratifiquem o risco ou que avaliem a resposta à terapêutica escolhida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial Hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:368.
- Soslow RA. Problems with the current diagnostic approach to complex atypical endometrial hyperplasia. *Cancer* 2006;106:729.
- Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:678.e1-6.
- Gol K, Saracoglu F, Elkici A, Sahin I. Endometrial patterns and endocrinologic characteristics of asymptomatic menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:63-7.
- Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, Yoshikawa H, Yajima A, Noda K. The behaviour of endometrial hyperplasia: a prospective study. *J Obstet Gynaecol Res* 1997;28:223-30.
- Kurman J, Carlos Felix J, Archer D, Nanavati N, Arce JC, Moyer D. Norethindrone acetate and estradiol-induced endometrial hyperplasia. *Obstetrics & Gynecology* 2000;96 (3):373-9.
- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
- Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:812.
- Gucer F, Reich O, Tamussino K, Bader AA, Pierber D, Scholl W, Haas J, Petru E: Concomitant hyperplasia in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;69:64.
- 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;177:1178.
- Dunton CJ, Baak JP, Palazzo JP, van Diest PJ, McHugh M, Widra EA: Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasia in the prediction of coexisting cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1518.
- Menopause and the Perimenopausal Transition. In: Clinical gynecologic endocrinology and infertility (7th edition). Speroff L, Fritz MA. Lippincott Williams & Wilkins & Wilkins;2005: 621-688.
- Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD000402.
- Furness S, University of Manchester, Manchester England, personal communication regarding unpublished data from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial, 2009.
- Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004;94:256.
- Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000;13:295.
- Ali IU. Gatekeeper for endometrium: the PTEN tumor suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:861.
- Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:924.
- Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248.
- Tashiro H, Isacson C, Levine R, et al. p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol* 1997;150:177.
- Kohler MF, Nishii H, Humphrey PA, et al. Mutation of the p53 tumor-suppressor gene is not a feature of endometrial hyperplasias. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:690.
- Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:678.e1.
- Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:804-11.
- Bergeron C, Nogales FF, 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.
- Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, et al. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1012-9.
- Skov BG, Broholm H, Engel U, et al. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1997;16:33-7.
- Sherman ME, Ronnett BM, Ioffe OB, et al. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:318-25.
- Mutter GL. Histopathology of genetically defined endometrial precancers. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:301.
- 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;190:462.

30. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000;76:287.

31. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:103.

32. Vorgias G, Fotiou S. Treatment of Endometrial Hyperplasia. In: *Textbook of Gynaecological Oncology* (2nd Edition). Guines Publishing;2012:61-70.

33. Dietel M. The histological diagnosis of endometrial hyperplasia. Is there a need to simplify? *Virchows Arch* 2001;439:604.

34. Gultekin M, Diribas K, Dursun P, Ayhan A. Current management of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia (EIN). *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30(4):396-401.

35. Baak JP, Ørbo A, van Diest PJ, et al. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2001;25:930.

36. AU Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytterlinde AM, Orbo A et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer*. 2005;103(11):2304-12.

37. Mutter GL. Diagnosis of premalignant endometrial disease. *J Clin Pathol* 2002; 55:326-31.

38. 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;94:700-6.

39. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding – Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1488-94.

40. Ferrazzi E, Torri V, Trio D, Zannoni E, Filiberto S, Dordoni D. Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding – an Italian multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;7:315-21.

41. Varner RE, Sparks JM, Cameron CD, Roberts LL, Soong SJ. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991;78:195.

42. Lipscomb GH, Lopatine SM, Stovall TG, Ling FW. A randomized comparison of the Pipelle, Accurette, and Explora endometrial sampling devices. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:591.

43. Silver MM, Miles P, Rosa C. Comparison of Novak and Pipelle endometrial biopsy instruments. *Obstet Gynecol* 1991; 78:828.

44. Stovall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989;73:405.

45. Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN. Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993; 81:968-75.

46. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolman HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000; 89:1765-72.

47. Elsandababesee D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25:32-4.

48. Chang YN, Zhang Y, Wang YJ et al. Effect of Hysteroscopy on the Peritoneal Dissemination of Endometrial Cancer Cells: a Meta-Analysis. *Fertil Steril* 2011;96(4):957-61.

49. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:547.e1.

50. Reed SD, Voigt LF, Newton KM, et al. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol* 2009;113:655.

51. Ferenczy A, Gelland M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:126-31.

52. Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol* 2007;31:988.

53. Wildemeersch D, Janssens D, Pyllyser K, et al. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up. *Maturitas* 2007;57:210.

54. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007;25:2798.

55. Agorastos T, Bontis J, Vakiani A, Vavilis D, Constantinidis T. treatment of endometrial hyperplasias with gonadotrophin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric and DNA-cytometric data. *Gynecol Oncol* 1997;65:102-14.

56. Mariani L, Sedati A, Giovanazzi R, et al. Postmenopausal endometrial hyperplasia: role of danazol therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;44:155.

57. Cianferoni L, Giannini A, Franchini M. Hysteroscopic resection of endometrial hyperplasia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:151.