

## Endomeetriumi hüperplaasia ja endomeetriumpolüübi käsitusjuhend 2020

**Koostajad:** dr Katrin Täär, dr Ülle Kadastik, dr Külli Idla, dr Karin Asser, dr Kristiina Rull, dr Anna-Maria Gavšina, prof Helle Karro

Juhendi eesmärk on pakkuda kaasaegset endomeetriumi hüperplaasia (EH) käsitlust puuduvat informatsiooni. Juhend on suunatud naistearstidele, onkogünekoloogidele ja residentidele.

Juhend annab tõenduspõhise ülevaate EH epidemioloogiast, diagnoosimisest ning ravi- ja jälgimistaktikast. EH käsitus on individualiseeritud, ravi ja jälgimist planeerides tuleb arvesse võtta patsiendil esinevaid EH riskitegureid, kaasnevaid haiguseid ja teisi ravi mõjutavaid aspekte (ravivastus, -soostumus ja talutavus) ning patsiendi soove.

Juhend on soovitusliku iseloomuga.

### 1. Lühendid ja tõenduspõhisuse määratlus

#### 1.1. Lühendid

AGC-NOS (ingl *atypical glandular cells, not otherwise specified*) – endotservikaalsed, endometriaalsed või muud kindlaks määramata tähendusega atüüpilised glandulaarsed rakud, tõenäoliselt reaktiivsed

AGC-FN (ingl *atypical glandular cells favor neoplasia*) – endotservikaalsed, endometriaalsed või muud täpsustamata asetusega atüüpilised glandulaarsed rakud, tõenäoliselt neoplastilised

AH – atüüpiline endomeetriumi hüperplaasia

AUB (ingl *abnormal uterine bleeding*) – abnormaalne emakaverejooks

AUB-M (ingl *abnormal uterine bleeding – malignancy*) – abnormaalne emakaverejooks, kahtlus pahaloomulisusele

EAB – endomeetriumi aspiratsioonibiopsia

EH – atüüpiline endomeetriumi hüperplaasia

EP – endomeetriumpolüüp

EV – endomeetriumi vähk

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics (Rahvusvaheline Naistearstide Föderatsioon)

GnRH – gonadoreliisinghormoon

HAR – hormoonasendusravi

hCG – inimese kooriongonadotropiin

KMI – kehamassiindeks

KT – kompuutertomograafia

LNG-ESS – levonorgestreeli sisaldav intrauteriinne ravivahend (Mirena® 52 mg)

MRT – magnetresonantstomograafia

MPA – medroksüprogesteroonatsetaat

NETA – noretisteroonatsetaat

PCOS – polütsüstiliste munasarjade sündroom

TAUH – transabdominaalne ultraheliuuring

TVUH – transvaginaalne ultraheliuuring

UH – ultraheliuuring

WHO – World Health Organization (Maailma Terviseorganisatsioon)

## 1.2. Tegevussoovituste tõenduspõhisuse määratlus

**A (Kõrge tõenduse kvaliteedi tase)** – tegevussoovitus põhineb vähemalt ühel korrektselt teostatud randomiseeritud kontrollitud uuringu tulemustel või mitmeid uuringuid hõlmava metaanalüüsi tulemustel ja on tunnustatud enamiku arenenud maade endomeetriumi hüperplaasia käsitluse juhendites.

**B (Mõõdukas tõenduse kvaliteedi tase)** – tegevussoovitus põhineb (i) korrektselt teostatud kontrollitud randomiseerimata uuringu tulemustel; (ii) prospektiivse või retrospektiivse kohortuuringu tulemustel; (iii) mitut uuringukeskust kaasava juhtkontrolluuringu tulemustel (iii) ja on tunnustatud enamiku arenenud maade endomeetriumi hüperplaasia käsitluse juhendites.

**C (Madal tõenduse kvaliteedi tase)** – tegevussoovitus põhineb korrektselt teostatud mitme teineteisest sõltumatu jälgiva uuringu tulemustel, haigusjuhtumite kirjeldustel ning eelnevates punktides toodud loetletud uuringu tulemuste üle kandmisel uurituga ligilähedastele seisunditele ja on tunnustatud enamiku arenenud maade endomeetriumi hüperplaasia käsitluse juhendites.

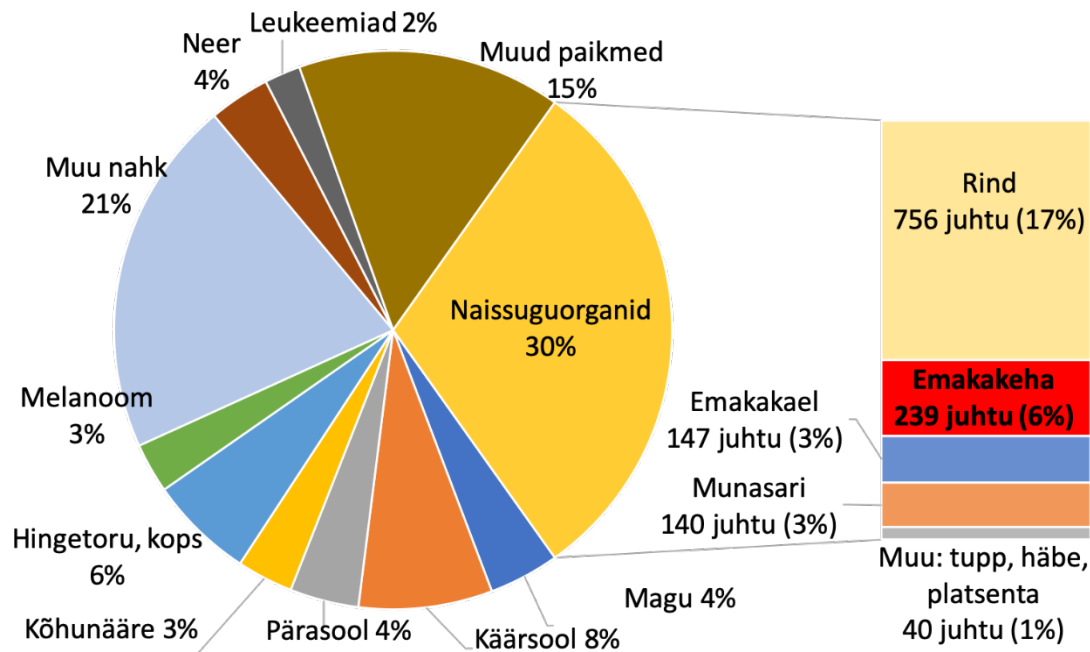
**D (Väga madal tõenduse kvaliteedi tase)** – tegevussoovitus põhineb ekspertarvamustel, kliinilisel kogemusel ja hea kliinilise praktika tavadel, puuduvad eeltoodud punktides loetletud uuringud.

## 2. Taustainformatsioon

Endomeetriumi vähk (EV) on kõige sagedamini esinev günekoloogiline vähk arenenud riikides ning EH-d loetakse selle eelastmeks (1). Endomeetriumi vähk on emakakeha limaskestast alguse saanud pahaloomuline kasvaja, mis moodustab 92% emakakehavähkidest (2). Emakakehavähk on Eestis naistel esinevatest günekoloogilistest pahaloomulistest kasvajatest rinnavähi järel sageduselt teisel kohal ja moodustab 6% kõikidest naistel diagnoositavatest pahaloomuliste kasvajate esmasjuhtudest (joonis 1). 2016. aastal registreeriti Eestis 239 emakakehavähi esmasjuhtu (3).

Haigestumine EV-sse on sagedaseim vanuses 55–70 eluaastat. 41% vähijuhtudest esineb vanuses 55–70 eluaastat, 14% vanuses 45–54 eluaastat, 4% vähijuhtudest diagnoositakse alla 45 a naistel ning 1–2% alla 40 a naistel (3).

EH esinemissagedus on emakakehavähist vähemalt kolm korda suurem, 37–132 juhtu 100 000 naise kohta aastas (4, 5). Ravimata EH võib progresseeruda endomeetriumi vähiks.



Joonis 1. Sagedasemad vähipaikmed naistel Eestis 2016. a registreeritud esmasjuhtude alusel. Allikas: Eesti vähiregister (3)

### 3. Definiitsioon

EH korral on tegemist endomeetriuminäärmete korrapäratu proliferatsiooniga, kus võrreldes tavalise endomeetriumi suurenemise näärmete ja strooma omavaheline suhe (näärmete ülekaal, > 50%) ning võib esineda atüüpilisi endomeetriimirakke. EH tekib progesterooni poolt vastandamata östrogeeni stimuleeriva mõju tulemusena endomeetriimirakkude proliferatsioonile. Östrogeen võib olla nii endogeense kui ka eksogeense (näiteks ravimid) päritoluga. (1)

EH riskiteguritele tähelepanu pööramine ja EH õigeaegne diagnostika on kliiniliselt oluline, sest tegemist võib olla vähieelse seisundiga või EV-ga.

### 4. Endomeetriumi hüperplaasia riskitegurid

EH on seotud erinevate riskiteguritega ja EH-ga patsiendi käsitus peaks hõlmama individuaalsete riskitegurite selgitamist. Ülekaalus (KMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) suurendab haigestumise riski 20% võrra, rasvumine (KMI 30–39,9 kg/m<sup>2</sup>) 2–4 korda ning KMI > 40 kg/m<sup>2</sup> > 5 korda. (B) (6, 8, 9, 10)

#### EH riskitegurid (1, 10):

- peri- ja postmenopaus;
- ülekaal ja rasvumine;
- pikaajaline ovulatsioonihäire, sh PCOS;
- östrogeeni tootev kasvaja, näiteks munasarjakasvaja;

- ravimindutseeritud endomeetriumi stimulatsioon (vastandamata süsteemne hormoonasendusravi östrogeeniga, pikaajaline tamoksifeenravi);
- diabeet;
- sünnitamata naine;
- hiline menopaus (> 55 a);
- päriliku mittepolüpoosse kolorektaalse vähi ehk Lynchi sündroomi ning päriliku multiipelse hamartoomi ehk Cowdeni sündroomi korral on endomeetriumi vähi tekkerisk 20–50%.\*

\* Antud juhend ei käsitle Lynchi ja Cowdeni sündroomiga patsiendi jälgimist ja ravi.

## 5. Klassifikatsioon

Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) 2014. aastal välja antud klassifikatsiooni (7) järgi jaotatakse EH:

- a) atüüpia endomeetriumi hüperplaasia;
- b) atüüpiline endomeetriumi hüperplaasia.

WHO klassifikatsiooni alusel tähendab rakkude atüüpia esinemine kõrget riski EH progresseerumiseks vähiks. Vähirisk on suurim naistel, kellel esineb endomeetriumi atüüpiline hüperplaasia oluliste endomeetriumi vähi riskitegurite (rasvumine, diabeet, vanem iga) foonil (7).

## 6. EH diagnoosimine

### 6.1. EH sümptomid, kliiniline pilt

EH avaldub 75–90%-l (9) juhtudest abnormaalse emakaverejooksuna (AUB) perimenopausaalses või postmenopausaalses eas või esineb pikenenud ja/või tavapärasest vererohkem menstruatsioon (11). Sel juhul tuleks abnormaalne emakaverejooks klassifitseerida FIGO PALM-COEIN-i klassifikatsiooni (6) järgi. Täpsem diagnoos selgub pärast histoloogilist uuringut.

Harvem kahtlustatakse EH-d patoloogilise PAP-testi põhjal. EH-le viitab ebanormaalsete glandulaarsete ja/või endomeetriumi rakkude esinemine günekotsütoloogilises preparaadis (Bethesda klassifikatsioonis AGC-NOS, AGC-FN).

### 6.2. Patsiendirühmad, kes vajavad endomeetriumi hindamiseks UH-uuringut ning vajadusel täiendavaid uuringuid (1, 11)

#### 1. Viljakas eas naised (k.a pre- ja perimenopaus), kellel esineb:

- AUB (menstruatsioonitsüklilised veritsused, pikenenud ja/või tavapärasest suurema verehulgaga menstruatsioon);
- pikaajaline anovulatsioon (kestev ovulatoorne düsfunktsioon);
- KMI üle 30 kg/m<sup>2</sup>;
- vastandamata östrogeenravi;
- perekondlik kõrge endomeetriumi vähi risk (nt Lynchi sündroom) \*;
- tamoksifeenravi.

\* Antud juhendis ei käsitleta Lynchi ega Cowdeni sündroomiga patsiendi jälgimist ja ravi.

2. Kõik postmenopausaalses eas naised, kellel esineb veritsus tupest.

3. Naised, kelle PAP-testist on leitud atüüpilised glandulaarsed (endotservikaalsed või endomeetriumi pärit) rakud.

PAP-testis esinevad glandulaarsed rakud võivad pärineda nii emakakaelast kui emakaõõnest, mistõttu on lisaks kolposkoopiale näidustatud endomeetriumi histoloogiline uuring, kui PAP-testis:

- a) esineb adenokartsinoomi kahtlus;
- b) esinevad atüüpilised glandulaarsed rakud (Bethesda klassifikatsiooni järgi AGC). Endomeetriumi histoloogiline uuring on näidustatud kõikidele > 35 a naistele ja neile < 35 a naistele, kellel esinevad EH sümptomid ja/või riskitegurid;
- c) > 40 a naisel esinevad normaalsed endomeetriumi rakud ning kaasnevad AUB ja/või EH riskitegurid.

4. Muud põhjused

Muude (muul põhjusel teostatud) radioloogiliste uuringute (ultraheliuuring (UH), kompuutertomograafia (KT), magnetresonantsomograafia (MRT) tulemusena leitud endomeetriumi patoloogia või kahtlus sellele.

## **7. Diagnostikameetodid**

### **7.1. Günekoloogiline läbivaatus**

Läbivaatuse käigus määrata veritsuse lähtekoht: tupp, emakakael, emakas, parasool, kusiti, põis ja/või neil paiknevad uudismoodustised.

Premenopausaalses eas naistel, kellel esineb AUB, on soovitatav teha raseduse välistamiseks hCG-analüüs.

### **7.2. Endomeetriumi ultraheliuuring**

Endomeetriumi ultraheliuuringul on soovitatav järgida rühma International Endometrial Tumor Analysis (IETA) konsensuslikku arvamust (12).

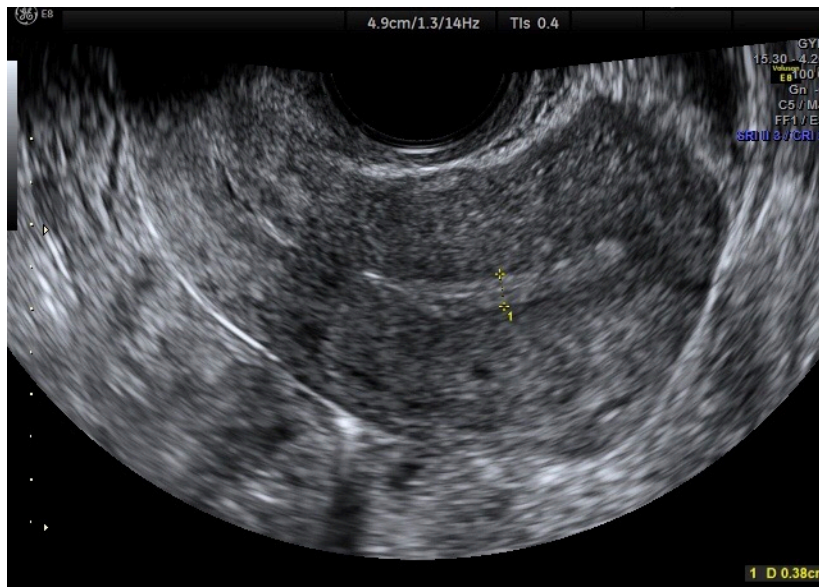
Premenopausaalses eas naistel on soovituslik uuringuaeg menstruaaltsükli varajane proliferatiivne faas (tsükli 4.–6. päev), postmenopausis tsüklilise hormoonasendusravi kasutajatel 5–10 päeva peale viimase gestageenitableti võtmist.

#### **7.2.1 Uuringu korrektne teostamine (12)**

TVUH-uuringul hinnatakse endomeetriumi paksust, kajalisust, endomeetriumi keskjoont ja piiri endomeetriumi ja müomeetriumi vahel.

Endomeetrium mõõdetakse emaka sagitaalsel tasapinnal nii, et nurk heli liikumise ja endomeetriumi vahel on 90°. Endomeetriumi hindamiseks suurendatakse kujutis nii suureks kui võimalik. Endomeetriumi paksuseks loetakse maksimaalset endomeetriumi läbimõõtu sagitaalsel tasapinnal, mis sisaldab mõlemat endomeetriumi kihti. Mõõtetärnid paigutatakse

endomeetriumi ja müomeetriumi piirile üksteise vastu ristisuunaliselt endomeetriumi keskjoonega (joonis 2).



Joonis 2. Endomeetriumi korrektne mõõtmine. Foto: dr Karin Asser

Kui emakaõõs sisaldab vedelikku, mõõdetakse kummagi endomeetriumi kihi paksus eraldi ja tulemused summeeritakse. Vedeliku hulka hinnatakse selle läbimõõdu mõõtmisel sagitaalsel tasapinnal. Kirjeldada tuleb vedeliku kajalisust: kajavaba, ehhogeenne, segatüüpi.

Endomeetriumi ebasümmeetrilise paksenemise korral mõõdetakse ning märgitakse eraldi eesmise (anterioorse) ja tagumise (posterioorse) kihi paksus.

Endomeetriumi kajalisust võib müomeetriumi võrreldes kirjeldada hüper-, iso- või hüpoehhogeensena. Endomeetrium võib olla ühtlane või ebaühtlane: heterogeenne, asümmeetriline või tsüste sisaldav.

Nähtavus võib olla piiratud adenomüoosi või müoomisõlmede tõttu. Kui endomeetrium ei ole täies ulatuses selgelt visualiseeritav, tuleb see jätta mõõtmata. Selliseid juhte on umbes 10%. Õõnesise patoloogia esinemisel tuleb mõõta endomeetriumi kogupaksus koos lesioniga.

Hüperplaasia sonograafilised tunnused on pre- ja postmenopausis sarnased: endomeetrium on paks, hüperehhogeenne ning võib sisaldada väikeseid tsüste. Sonohüsterograafial võib endomeetriumi pind olla polüpoide.

**Doppler-uuringu** kasutamine ei ole rutiinselt vajalik.

**Premenopausaalses eas** naisel muutub normaalse menstruatsioonitsükli korral endomeetriumi paksus sõltuvalt menstruatsioonitsükli faasist, varieerudes 3–15 (20) mm. (12)

Ebaregulaarse veritsuse korral on sõltumata ultraheliuuringul mõõdetud endomeetriumi paksusest vajalik endomeetriumi histoloogiline uuring.

Alati tuleb hinnata veritsuse teisi võimalikke põhjuseid, lähtudes näiteks FIGO PALM-COEIN-i abnormaalse verejooksu klassifikatsioonisüsteemist (6).

**Postmenopausaalses eas** esineva emakaverejooksu korral on UH sobiv uuring patsiendi esmaseks hindamiseks. Endomeetriumi paksuse korral  $\leq 4$  mm on negatiivne ennustatav väärtus

EV suhtes > 99% (A) (2, 13, 14, 15). Jätkuv või korduv veritsus nõuab histoloogilist uuringut sõltumata endomeetriumi paksusest (A).

Postmenopausaalses eas kaebusteta naisel UH-uuringul mõõdetud endomeetriumi paksuse 5–10 mm korral puudub teaduspõhisusele tuginev konsensus edasise käsitluse suhtes.

Endomeetriumi paksuse korral  $\geq 11$  mm on soovitatav teostada endomeetriumi histoloogiline uuring, kuna EV risk postmenopausaalses eas asümptomaatilistel naistel endomeetriumi paksuse  $\geq 11$  mm korral on 6,7% (15).

Alati tuleb hinnata veritsuse teisi võimalikke põhjuseid, lähtudes näiteks FIGO PALM-COEIN-i abnormaalse verejooksu klassifikatsioonisüsteemist (6).

### **7.3. Endomeetriumi histoloogiline uuring**

EH diagnoosimine põhineb endomeetriumi histoloogilisel uuringul (A). Histoloogiline uuring on vajalik ka eelnevalt diagnoositud EH kulu hindamiseks.

Materjali endomeetriumi histoloogiliseks uuringuks on võimalik saada järgnevate meetoditega:

- endomeetriumi aspiratsioonibiopsia (nt Pipelle<sup>TM</sup>);
- diagnostiline hüsteroskoopia;
- endomeetriumi abrasioonimaterjal;
- hüsterektoomia preparaas.

#### **7.3.1. Endomeetriumi aspiratsioonibiopsia**

Esmase uuringuna võib teha endomeetriumi aspiratsioonibiopsia (EAB), kasutades selleks spetsiaalset aspiratsioonivahendit (nt Pipelle<sup>TM</sup>). Ambulaatoorselt teostatava EAB eelisteks on protseduuri lihtsus, odavus ning vähene invasiivsus. Enamikul juhul ei ole vajalik anesteesia ega emakakaela dilateerimine.

EAB on usaldusväärsem juhul, kui vähemalt 50% endomeetriumist on haiguse poolt haaratud. Kui haaratud on alla 50% endomeetriumist, on võimalik, et pahaloomuline protsess jääb diagnoosimata. Kõik EAB sondid võimaldavad avastada EH-d paremini emakaõõnt tervikuna haarava haiguse korral võrreldes fokaalse protsessiga (B) (16, 17).

EAB (näiteks Pipelle<sup>TM</sup>-iga võetud materjal) tundlikkus EV avastamiseks on postmenopausis naiste puhul 98–99% ning premenopausis naiste puhul 91%. Spetsiifilisus EV suhtes on 98% (A) (16). Atüüpilise EH suhtes on tundlikkus 81%. Ligi 2% EAB teel saadud biopsia tulemustest on EH suhtes valenegatiivsed (B) (17).

EAB-ga võetud materjali analüüs ei võimalda alati eristada endomeetriumi atüüpilist hüperplaasiat ja EV-d. Hinnanguliselt kuni 40%-l EAB alusel diagnoositud endomeetriumi atüüpilise hüperplaasia juhtudest leitakse hüsterektoomia preparaadis EV-d (C) (18, 19).

EAB on suures osas asendanud emakaõõne abrasiooni, sest meetodi tundlikkus ja spetsiifilisus EH avastamiseks on samaväärne emakaõõne abrasiooniga (16, 20).

### **7.3.2. Hüsteroskoopia**

Endomeetriumi hüperplaasia diagnostika valikmeetod on hüsteroskoopia. Hüsteroskoobiga on võimalik visualiseerida fokaalsed lesioonid, mis võivad EAB-l ja endomeetriumi abrasioonil tabamata jääda.

Hüsteroskoopia koos endomeetriumi biopsia võtmisega on soovituslik ka juhul, kui:

- a) eelnev EAB teel saadud histoloogilise materjali uuringu vastus on patoloogiata ja ebanormaalne veritsus püsib;
- b) esineb kahtlus emakaõõnesisesele patoloogiale;
- c) esineb kahtlus endomeetriumi fokaalsele hüperplaasiale.

Juhul, kui endomeetriumi vähk on tõenäoline – PAP-testist on leitud endometriaalsed adenokartsinoomirakud või ultraheliuuringul on nähtav endomeetriumi vähile iseloomulik leid (ebaühtlase ehhoogensusega paks endomeetrium, tihedalt paiknevad või korrapäraselt harunevad veresooned Doppler-uuringul) (21) – võib hüsteroskoopia asendada aspiratsioonibiopsiaga ja/või suunata patsient kohe täiendavateks uuringuteks ja ravi planeerimiseks onkogünekoloogi konsultatsioonile. Siiski puuduvad veenvad tõendid, et hüsteroskoopia soodustab endomeetriumi vähi levikut ning halvendab prognoosi, sest pärast hüsteroskoopilist protseduuri kõhuõõnde sattuvate rakkude eluiga on lühike ning hulk väike. (C) (22).

### **7.3.3. Emakaõõne fraktsioneeritud abrasioon**

Emakaõõne abrasiooni võib teha juhul, kui hüsteroskoopia ei ole võimalik ning ambulatoorne EAB ei õnnestu patsiendipoolsel põhjusel, on mitteinformatiivne ning patsiendil esineb kõrge endomeetriumi vähi risk.

## **8. Tegutsemisjuhend vastavalt endomeetriumi histoloogilise uuringu vastusele**

### **8.1. Endomeetriumi histoloogiline uuring on negatiivne EH suhtes või EH diagnoos ei kinnitunud**

Kui endomeetriumi histoloogilise uuringu tulemusel ei leitud EH-d ega EV-d, kuid patsiendil püsib AUB, tuleb otsida teisi verejooksu põhjuseid, lähtudes näiteks FIGO PALM-COEIN-i klassifikatsioonist (6).

### **8.2. Võetud materjali hulk on histoloogiliseks uuringuks ebapiisav või mittediagnostiline**

Kui jätkuvalt püsib EH kahtlus, tuleb endomeetriumi histoloogilist uuringut korrata hüsteroskoopia, EAB või endomeetriumi fraktsioneeritud abrasiooni teel. Kui kahel korral on



EAB ebaõnnestunud, tuleb teostada hüsteroskoopia või selle võimaluse puudumisel emakaõõne abrasioon.

**Hüsteroskoopial emakakaelast läbipääsu kergendamiseks on igas eas vaginaalselt sünnitamata ja postmenopausis naiste puhul soovitatav emakakaela ettevalmistus misoprostooliga.**

**Soovituslik annus on 400 mcg misoprostooli sublingvaalselt 1 tund või intravaginaalselt 3 tundi enne planeeritud protseduuri aega. (23, 24)**

Kui histoloogilist uuringut ei saa teostada, tuleks kõrge EV riskiga patsiendi puhul kaaluda hüsterektoomiat (D).

### **8.3. Jätkuv või taastekkinud emakaverejooks**

Kui 3–6 kuu jooksul pärast eelnevat healoomulise leiuga biopsiat tekib uuesti abnormaalne veritsus, on vajalik endomeetriumi korduv uuring (B) (1).

### **8.4. Atüüpiata EH käsitlus**

#### **8.4.1. Jälgimine**

Jälgimistaktikat võib rakendada ainult siis, kui on madal risk atüüpiaga EH ja EV tekkeks ning EH riskitegurite mõju on võimalik vähendada (B) (1). Kumulatiivne risk atüüpiata hüperplaasiast EV tekkeks 20 aasta jooksul on alla 5% (B) (25). 24 kuu jooksul progresseerub 9% atüüpiata EH juhtudest atüüpiliseks EH-ks (25).

Atüüpiata EH võib ilma ravita taanduda kuni 75%-l juhtudest (26). Samas tuleb patsienti nõustada, et ravi korral on haiguse taandumise võimalus suurem (C) (27). Jätkuva AUB korral ei ole jälgiv taktika soovitatav.

Atüüpiata EH korral tuleb korrata endomeetriumi histoloogilist uuringut 3–6-kuulise intervalliga. EH loetakse taandunuks, kui kahel järjestikusel endomeetriumi histoloogilisel uuringul kinnitub normaalne leid.

Kui jälgimisperioodi jooksul ei taandu haigus 12 kuuga, on soovitatav rakendada medikamentooset ravi (C).

Kui atüüpiata EH ei taandu spontaanselt kahe aasta jooksul, siis tuleks kaaluda hüsterektoomiat (1).

#### **8.4.2. Medikamentoosne ravi**

Atüüpiata EH raviks on soovituslik kasutada emakasisest levonorgestreeli sisaldavat vahendit (LNG-ESS) või suukaudset pideva skeemiga gestageenravi (A) (1, 27).

Esmavaliku ravimiks on parema efektiivsuse ja väiksema kõrvaltoimete riski tõttu emakasisene levonorgestreeli sisaldav vahend (A) (27). LNG-ESS-i foonil taandub atüüpiata EH 92–96%-l juhtudest (B) (28).

Teisese valikuna on võimalik kasutada suukaudset gestageeni, eelkõige naistel, kellele LNG-ESS mingil põhjusel ei sobi (näiteks emaka anomaaliad). Soovituslik on medroksüprogesteron atsetaat (MPA) 10–20 mg/päevas (B) või noretisteroon atsetaat (NETA) 10–15 mg/päevas (Eestis ei ole saadaval). Suukaudse gestageeni foonil taandub atüüpiata EH 66–89%-l juhtudest (B) (28).

EH korral on tsükliline ravi gestageeniga ebatõhus (A) (27).

Ravi minimaalne kestus on 6 kuud ja LNG-ESS-i kasutamisel on soovitatav ravi jätkata 5 aastat (A) (27).

Raviefektiivsuse hindamiseks on soovituslik teostada EAB 6-kuulise intervalliga (D) (1, 29). LNG-ESS-i ei ole vaja EAB võtmiseks eemaldada.

Atüüpiata EH loetakse taandunuks, kui kahel järjestikusel uuringul saadakse normaalne endomeetriumi histoloogiline leid (D) (29).

Kõrge EV riskiga naistel ( $KMI > 35 \text{ kg/m}^2$ ) peaks ka pärast EH taandumist jätkama pikaajalist jälgimist kord aastas teostatava EAB abil (D) (29, 30).

Kui EH püsib medikamentoosse ravi foonil 12 kuu jooksul, on soovitatav pakkuda patsiendile hüsterektoomiat (C) (1, 30).

#### Muud ravimid

Neid ravimeid kasutada pigem erandjuhtudel, kuna ravi tõhusus on madalam või puuduvad piisavas mahus uuringud:

- kombineeritud hormonaalsed rasestumisvastased preparaadid;
- gonadoreliisinghormooni agonistid;
- metformiin;
- danasool;
- DMPA – depoo medroksüprogesteron atsetaat (Depo-Provera).

### **8.4.3. Kirurgiline ravi**

Hüsterektoomia on soovituslik patsientidele, kes ei soovi säilitada viljakust ning (C) (1):

- a) kellel atüüpiata EH progresseerub atüüpiliseks EH-ks;
- b) kellel EH ei taandu 12 kuud kestnud medikamentoosse ravi foonil;
- c) kellel pärast EH ravi tekib uuesti EH;
- d) kellel jätkub AUB vaatamata EH taandumisele histoloogilisel uuringul;
- e) kes eelistavad operatiivset ravi.

Laparoskoopilist hüsterektoomiat eelistatakse laparotoomiale lühema haiglaravil viibimise, vähema operatsioonijärgse valu ja kiirema paranemise tõttu (A) (31).

Premenopausaalses eas naiste puhul on soovituslik individuaalne lähenemine munajuhade ja munasarjade eemaldamise suhtes. Siiski võib kaaluda bilateraalselt salpingektoomiat, kuna see võib langetada tulevikus tekkida võiva munasarjavähi riski (D) (32, 33, 34).

Postmenopausaalses eas naiste puhul on soovituslik totaalne hüsterektoomia, kaaludes ühtlasi ka bilateraalselt salpingektoomiat või salpingo-ooforektoomiat (D) (32).

Supratservikaalne hüsterektoomia ei ole EH raviks näidustatud (1, 33).

Endomeetriumi ablatsiooni ei soovitata, kuna selle ravimeetodiga ei saa tagada täielikku ja püsivat endomeetriumi destruktsiooni. Lisaks on pärast protseduuri risk emakaõõnesiseste liidete tekkeks, mis raskendab endomeetriumi histoloogilist jälgimist (D) (1, 35).

## **8.5. Atüüpilise endomeetriumi hüperplaasia (AH) käsitus**

AH korral on vajalik kirurgiline või medikamentoosne ravi.

### **8.5.1. Kirurgiline ravi**

Hüsterektoomia on AH korral valikmeetodiks.

AH vähiks progresseerumise risk on kõrge: 8% 4 aasta jooksul ning 28% 19 aasta jooksul (B) (25). Ligi 40%-l juhtudest leitakse AH tõttu eemaldatud emaka histoloogilisel uuringul ühtlasi endomeetriumi vähki (C) (18, 19). Seetõttu on eelistatuid ravimeetodid AH korral totaalne hüsterektoomia.

Peri- ja postmenopausis on soovituslik totaalne hüsterektoomia kombineerituna bilateraalse salpingo-ooforektoomiaga (B) (1).

Premenopausis on soovituslik individuaalne lähenemine munasarjade eemaldamise suhtes. Siiski tuleks kaaluda bilateraalselt salpingektoomiat, kuna see võib langetada tulevikus tekkida võiva munajuha- ja munasarjavähi riski (D) (32, 34).

Laparoskoopilist hüsterektoomiat eelistatakse laparotoomiale lühema haiglaravil viibimise, vähema operatsioonijärgse valu ja kiirema paranemise tõttu (A) (31).

Supratservikaalset hüsterektoomiat ja emaka martselleerimist tuleb vältida haiguse võimaliku leviku riski vähendamiseks (D) (33).

Endomeetriumi ablatsioon AH käsitluses ei ole soovitatav, sest ablatsiooniga ei saa tagada täielikku ja püsivat endomeetriumi destruktsiooni (C). Lisaks võivad pärast protseduuri tekkida emakaõõnesisised liited, mis raskendavad endomeetriumi histoloogilist jälgimist. Endomeetriumi ablatsioon ei ole viljakust säilitav ravimeetod (C) (1).

Fokaalse AH esinemisel endomeetriumi biopsiamaterjal on soovituslik histoloogilise materjali ülevaatamine ja täiendava materjali võtmine hüsteroskoopia abil või abrasioonil enne hüsterektoomia planeerimist (D).

### **8.5.2. Medikamentoosne ravi**

Medikamentooset ravi võib kaaluda juhul, kui patsient soovib säilitada viljakust või esineb vastunäidustus kirurgiliseks raviks. Sel juhul on valikmeetodiks LNG-ESS. LNG-ESS-i foonil taandub AH 67–87%-l juhtudest 2 aasta jooksul (B) (38, 41).

Teise valikuna on soovituslik suukaudse gestageeni MPA 10–20 mg/päevas või NETA 10–15 mg/päevas pidevas režiimis (A) (27). (Eestis ei ole NETA hetkel saadaval.)

Medikamentooset ravi saavatelt patsientidelt tuleb võtta endomeetriumi biopsia iga 3 kuu järel, kuni 2 järjestikust biopsiat on negatiivsed. Edaspidi võib asümptomaatilisi naisi jälgida iga 6–

12 kuu järel võetava endomeetriumi biopsia abil kuni hüsterektoomia teostamiseni (D) (39, 40). LNG-ESS-i ei ole vaja EAB võtmiseks eemaldada.

Kui AH püsib ravi foonil 12 kuu jooksul või tekib pärast taandumist uuesti, on rangelt soovitatav hüsterektoomia (B) (41).

### **8.5.3. Viljakust säilitada sooviva (rasedust planeeriva) või operatsiooniks sobimatu patsiendi käsitus atüüpilise EH korral**

Viljakust säilitada sooviv patsient vajab nõustamist AH-ga samal ajal esineda võiva EV ja vähiks progresseerumise riski suhtes.

Ravieelsete uuringute eesmärk on välistada EV või kaasnev munasarjavähk. Selleks soovitatakse hüsteroskoopiat (B) (1), lisaks vaginaalset ultraheliuuringut munasarjade hindamiseks. Munasarjatuumori kahtlusel määrata tuumorimarkerid (CA-125, HE-4).

Suurema efektiivsuse ja vähesemate kõrvaltoimete tõttu on esmavaliku raviks LNG-ESS (B). (26, 27, 28) Teisese valikuna on soovituslik suukaudne gestageen MPA 10–20 mg/päevas või NETA 10–15 mg/päevas pidevas režiimis (B) (28). Ravi kestus on minimaalselt 6 kuud, pikemaajaline ravi, kestusega üle 9 kuu, seondub parema raviefektiga ning ei vähenda rasestumise tõenäosust (B) (42).

Enne raseduse planeerimist peab ravi olema kestnud vähemalt 6 kuud ning haiguse taandumine kinnitatud vähemalt ühe endomeetriumi histoloogilise uuringu vastusega (B). AH taandumine suurendab implanteerumise ja elussünni tõenäosust (B) (1).

Assisteeritud reproduktsoonimeetodite kasutamine võib lühendada aega rasestumise ja sünnitamiseni, seda eriti juhul, kui patsiendil esineb viljakust vähendavaid tegureid. Assisteeritud reproduktsoonimeetodid ei suurenda EH progresseerumise ega retsidiivi tekkimise riski (B) (43, 44).

### **Kui pärast medikamentoosse ravi lõpetamist ei ole rasestumist toimunud, tuleb korrata endomeetriumi histoloogilist uuringut iga 3–6 kuu järel.**

Kui AH püsib ravi foonil 12 kuu jooksul või tekib pärast taandumist uuesti, on soovituslik hüsterektoomia (41).

**Kui viljakuse säilitamine ei ole enam vajalik**, on soovitatav teostada hüsterektoomia, et vältida atüüpilise EH retsidiiveerumist ja progresseerumist EV-ks (B) (1, 41).

Ravi planeerimisel tuleb arvestada patsiendi vanust, kaasuvaid onkoloogilisi ja viljatuse riskitegureid ning valida individuaalselt sobivaim ravitaktika (B). Soovituslik on koostöö viljatusravispetsialisti ning onkogünekoloogiga.

Tsükliline ravi gestageeniga ei ole osutunud tõhusaks. Teiste gestageenide ja alternatiivsete ravimite (GnRH agonistid, aromataasi inhibiitorid) osas ei ole piisavas mahus uuringuid tehtud.

## **9. Erijuhtude käsitus**

### **9.1. Hormoonasendusravi ja EH**

Kui EH diagnoosimisel kasutab patsient kombineeritud hormoonasendusravi (HAR), tuleb selle jätkamise vajadust uuesti hinnata. Ravi jätkamise vajadusel eelistada LNG-ESS-i koos

östrogeenraviga või asendada tsükliline HAR pideva kombineeritud hormoonasendusraviga. Tsüklilise HAR-i lõpetamine võib olla piisav, et EH taanduks (B) (1, 45). Gestageenravi korral eelistada LNG-ESS-i suukaudse ja transvaginaalse gestageeni kasutamisele (C).

## **9.2. Rinnavähi tõttu adjuvantravi saavate patsientide käsitus**

Tamoksifeenravi saavad patsiendid vajavad nõustamist suurenenud EH ja EV riski suhtes, veritsushäirete tekkimisel tuleks kindlasti pöörduda günekoloogi vastuvõtule.

5–10 aastat kestnud tamoksifeenravi korral on kumulatiivne risk endomeetriumi vähi tekkeks 5–14 aasta jooksul 1,5–3,1% (B) (46, 47). Tamoksifeenravi saanud rinnavähipatsientidel on 2 korda suurem risk hilisemas elus EV tekkeks võrreldes tamoksifeenravi mittesaanud patsientidega (47).

LNG-ESS-i kasutamine vähendab EH ja EP tekkeriski (A) (48, 49).

Aromataasi inhibiitoritel (anastrosool, letrosool, eksemestaan) ei ole leitud EH ja EV riski tõstvat toimet (D).

Soovitav on patsienti käsitleda koostöös onkoloogiga, kes peaks hindama ka tamoksifeenraviga jätkamise vajadust.

Kui viljakuse säilitamine ei ole vajalik, tuleks kaaluda hüsterektoomiat, vältimaks EH retsidiveerumist ja progresseerumist EV-ks.

## **10. Endomeetriumpolüübiga (EP) patsiendi käsitus**

### **10.1. EP definitsioon**

Endomeetriumpolüüp on endomeetriumi hüperplastiline väljasopistus, mis ulatub endomeetriumi tasapinnast kõrgemale. Polüübi suurus võib varieeruda mõnest millimeetrist kuni mitme sentimeetriteni. EP võib olla liikumatu või paikneda jala otsas.

### **10.2. EP levimus ja riskitegurid**

Ebanormaalse veritsuse korral leitakse polüüpi 10–40%-l naistest (50). Premenopausaalses eas on 99% ja postmenopausaalses eas 95% polüüpidest healoomulised (50). Pahaloolumisuse tõenäosus on suurem EH riskitegurite esinemisel. EP-d on kõige madalama maliignsuse riskiga võrreldes inimese organismi teistes paikmetes asuvate polüüpidega (52). EP riskitegurid kattuvad suurel määral EH riskiteguritega: ülekaal, peri- ja postmenopaus, tamoksifeenravi, kaasnev hüpertooniatõbi ja suhkurtõbi ning muud seisundid, millega kaasneb suhteline östrogeenide liig (50).

### **10.3. EP sümptomid**

Kõige levinum sümptom on abnormaalne emakaverejooks (B). Sümptomid ei korreleeru EP-de arvu, suuruse ja paiknemisega. Paljud polüübid on asümptomaatilised ning avastatakse viljatusuuringute käigus, endomeetriumi rakkude esinemisel PAP-testis või juhuleiuna muul põhjusel teostatud vaagna ultraheli-, KT- või MRT-uuringu tulemusel.

#### 10.4. EP uuringu- ja diagnostikameetodid

EP diagnoosimiseks on sobilikud transvaginaalne ultraheli (TVUH), soovitatavalt emakaõõne uuring vedeliku või kontrastainega (geeliga) ja diagnostiline hüsteroskoopia. Kuna kõikide loetletud uuringute tundlikkus ja spetsiifilisus on  $\geq 90\%$  (53), on esmase valikuna soovituslik kasutada TVUH-d (B). Valikmeetod EP diagnoosi kinnitamiseks ja raviks on hüsteroskoopia. EP diagnoosimiseks ei sobi „pime” endomeetriumi biopsia (Pipelle, emakaõõne abrasioon), kuna võrreldes diagnostilise hüsteroskoopiga on antud meetodid madalama tundlikkusega, histoloogiline diagnoos on raskendatud koe killustamise tõttu ning puudub informatsioon EP täieliku eemaldamise kohta protseduuri käigus.

Kõige sobilikum aeg TVUH läbiviimiseks on menstruaaltsükli proliferatiivne faas. TVUH-l visualiseerub EP emakaõõnes asuva, selgelt piiritletud hüperehogeense moodustisena, võib olla mikrotsütaarse struktuuriga ja selle sees võib olla Doppler-uuringul jälgitav üksik toitev veresoon (50).

TVUH-l tuleb mõõta EP suurus.

#### 10.5. EP käsitus

Väike ( $\leq 1,5$  cm) EP võib premenopausaalses eas taandareneda iseeneslikult kuni 25%-l juhtudest, mistõttu on väikese EP-ga premenopausaalses eas asümptoomsetele naistele sobilikum jälgiv taktika (A) (50).

Postmenopausaalses eas on sümptomaatilisel (enamikul juhul veritsusega) naisel EP maliigsuse risk 4,5%, sümptomiteta EP korral 1,5% (A) (51).

EP esinemisel ei ole medikamentoosne ravi näidustatud vähese tõhususe tõttu (B) (50).

Tamoksifeenravi saavatel patsientidel vähendab LNG-ESS polüübi tekkimise tõenäosust (49, 54).

Kõik asümptomaatilised polüübid postmenopausis naistel ei vaja eemaldamist. Kirurgilise ravi või jälgimise üle otsustakse polüübi suuruse, vanuse ja EV riskifaktorite alusel, võttes arvesse ka patsiendi soovi.

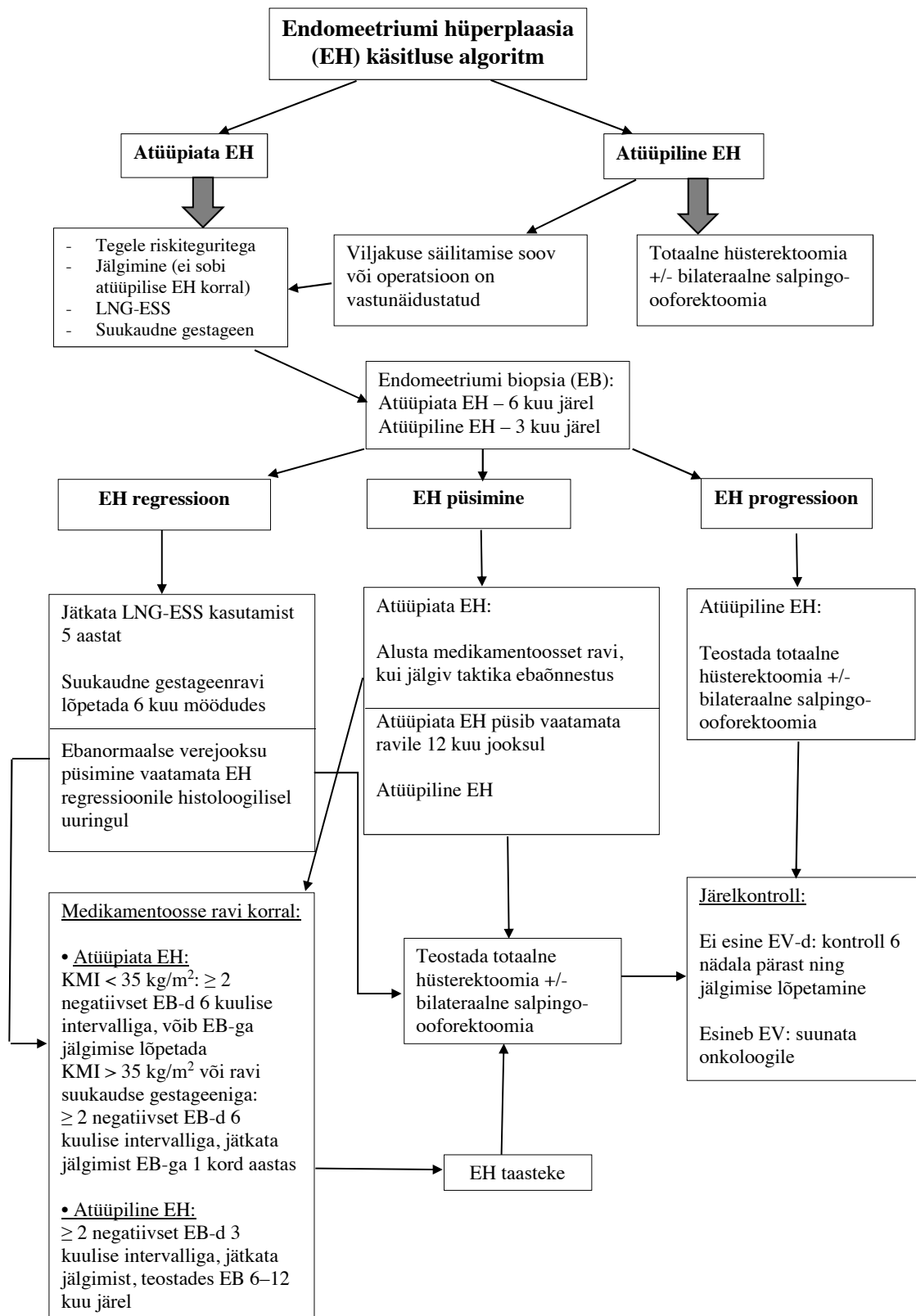
Hüsteroskoopiline polüüpektoomia on EP ravi valikmeetod (A) (50, 52). Diagnoosi kinnitab eemaldatud polüübi histoloogiline uuring (A).

EP tuleks eemaldada järgmistel juhtudel (B) (50, 55):

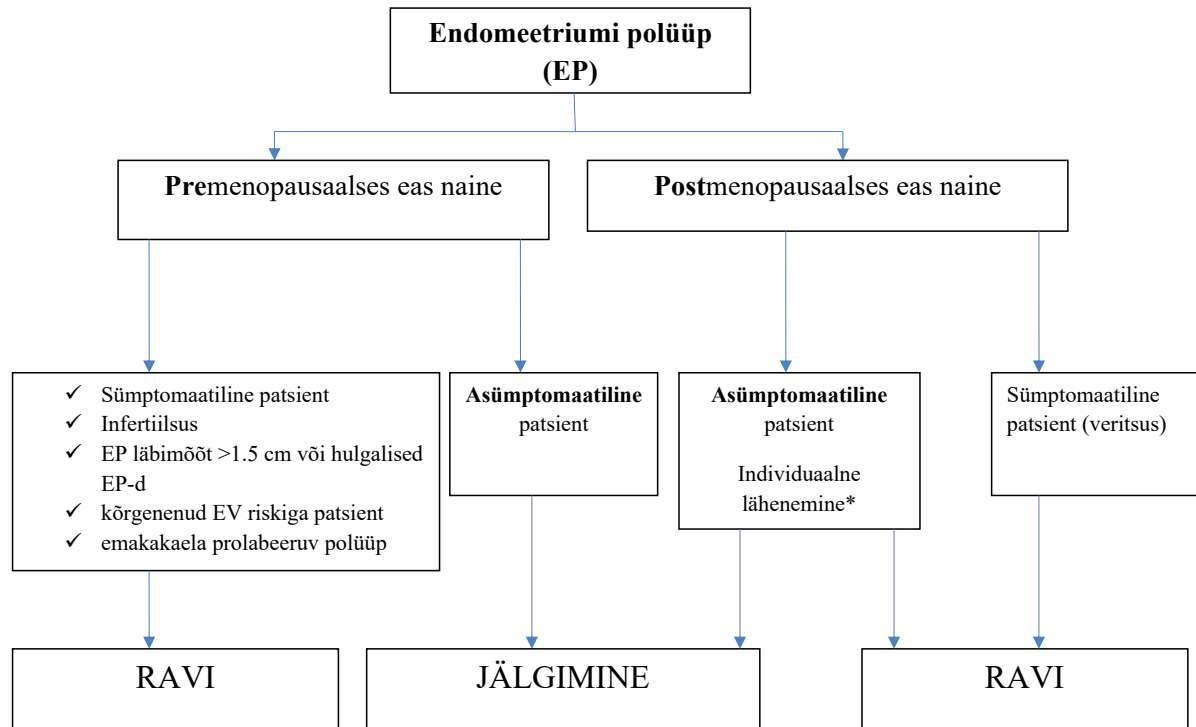
- 1) sümptomaatilisel patsiendil naise vanusest sõltumata;
- 2) premenopausaalses eas asümptomaatilisel naisel, kui:
  - patsiendil on riskitegurite alusel kõrgenenud risk EV-ks;
  - EP läbimõõt on  $> 1,5$  cm;
  - samal ajal esineb mitu polüüpi;
  - EP prolabeerub emakakaelakanalisse;
  - patsiendil kaasneb infertiilsus;
- 3) postmenopausaalses eas asümptomaatilisel naisel suurema ( $> 1,5$  cm) polüübi ja EV riskitegurite esinemisel.

Jälgiva taktika korral (kui polüüpi ei eemaldata) on soovituslik polüübi kontroll 1 kord aastas. Veritsuse tekkel peaks kohe pöörduma täiendavatele uuringutele

## Lisa 1. Kokkuvõtlik algoritm EH käsitlemiseks



## Lisa 2. Endomeetriumi polüübi käsitlemise algoritm



\* Mitte kõik asümpatomaatilised polüübid postmenopausis ei vaja eemaldamist.

Kirurgilise ravi või jälgimise üle otsustakse polüübi suuruse, vanuse ja teiste riskifaktorite alusel, võttes arvesse ka patsiendi soovi. Suurema polüübi, endomeetriumi riskifaktorite esinemisel, kaaluda operatiivset ravi



## Kirjandus

1. Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ. Management of Endometrial Hyperplasia. RCOG/BSGE Green-top Guideline No. 67. 2016; 67: 2–30.  
[https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg\\_67\\_endometrial\\_hyperplasia.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf)
2. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol.* 2018; 131(5): e124-e129. doi: 10.1097/AOG.0000000000002631.
3. Vähiregister, Tervisestatistika ja Terviseuuringute Andmebaas  
<http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/pxweb/et/02Haigestumus> [päring 24.05.2019]
4. Yuk J-S. The incidence rates of endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a four-year population-based study *Peer J* 2016; 4: e2374. doi: 10.7717/peerj.2374
5. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, Voigt LF, Weiss NS. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(6): 678.e1–678.e6.
6. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 143(3): 393–408.
7. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO classification of endometrial hyperplasias. *Geburtsh Frauenheilk.* 2015; 75: 135–136.
8. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008; 371(9612): 569.
9. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol.* 2008; 168: 563–570.
10. Sanderson PA, Critchley ODH, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PTK. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia *Hum Reprod Update.* 2017; 23(2): 232–254.
11. Reed SD, Urban RR. Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia In: Goff B. ed. *Uptodate*, <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia>, [päring 23. 05. 2019]
12. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35 (1): 103–112.
13. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488–1494.
14. Wong AS, Lao TT, Cheung CW, Yeung SW, Fan HL, Ng PS, et al. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study. *BJOG* 2016; 123: 439–446.
15. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24(5): 558.

16. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG*. 2002; 109(3): 313–321.
17. Dijkhuizen FP1, 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; 89(8): 1765–1772.
18. Mutter GL, Kauderer J, Baak JP, Alberts D. Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study *Gynecologic Oncology GroupHum Pathol*. 2008; 39(6): 866–784.
19. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006; 106(4): 812–819.
20. Sanam M1, Majid MM. Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle – a Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(12): 4971–4975.
21. Valentin L. Imaging techniques in the management of abnormal vaginal bleeding in non-pregnant women before and after menopause. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2014; 28: 637–654.
22. Koutlaki, N., Dimitraki, M., Zervoudis, S. *et al*. Hysteroscopy and endometrial cancer. Diagnosis and influence on prognosis. *Gynecol Surg* 7, 335–341 (2010). doi: 10.1007/s10397-010-0613-0
23. Fiala C, Gemzell-Danielsson K, Tang OS, von Hertzen H Cervical priming with misoprostol prior to transcervical procedures. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 99 Suppl 2: S168–171.
24. Sääv I, Kopp Kallner H, Fiala C, Gemzell-Danielsson K. Sublingual versus vaginal misoprostol for cervical dilatation 1 or 3 h prior to surgical abortion: a double-blinded RCT. *Hum Reprod*. 2015; 30(6): 1314–1322.
25. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, Glass AG, Richesson DA, Chatterjee N, Langholz B. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol*. 2010; 28(5): 788–792.
26. Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, Yoshikawa H, Yajima A, et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. *Endometrial Hyperplasia Study Group. J Obstet Gynaecol Res*. 1997; 23(3): 223–230.
27. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(4): 469–78. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.037.
28. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 547.e1–10.
29. Scarselli G, Bargelli G, Taddei GL, Marchionni M, Peruzzi E, Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as an effective treatment option for endometrial hyperplasia: a 15-year follow-up study. *Fertil Steril*. 2011; 95(1): 420–422.
30. Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol*. 2013; 121(6): 1165–1171.

31. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 763–771.
32. Harley IJG, Quinn J, Beirne JP, McCluggage WG. RCOG Scientific impact paper No.44 The Distal fallopian tube as the origin of nonuterine pelvic high-grade serous carcinomas London: RCOG; 2014.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 388 November 2007: Supracervical hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(5): 1215–1217.
34. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 709–16.
35. Edris F, Vilos GA, Al-Mubarak A, Ettl HC, Hollett-Caines J, Abu-Rafea B. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14: 68–73.
36. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707–1716.
37. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian W, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373: 125–136.
38. Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, Gupta JK. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia--a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 139(2): 169–175.
39. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum Reprod* 2013; 28: 2966–2971.
40. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society of Gynecologic Oncology. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1006–1026.
41. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 266.e1–12.
42. Wang Y, Zhou R, Wang H, Liu H, Wang J Impact of treatment duration in fertility-preserving management of endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29(4): 699–704.
43. Matsuzaki T, Iwasa T, Kawakita T, Yamamoto Y, Abe A, Hayashi A, Yano K, Nishimura M, Kuwahara A, Irahara M. Pregnancy outcomes of women who received conservative therapy for endometrial carcinoma or atypical endometrial hyperplasia. *Reprod Med Biol.* 2018; 17(3): 325–328.
44. Yamagami W, Susumu N, Makabe T, Sakai K, Nomura H, Kataoka F, Hirasawa A, Banno K, Aoki D. Is repeated high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy permissible for patients with early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia who desire preserving fertility? *J Gynecol Oncol.* 2018; 29(2): e21.
45. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (8): CD000402.

46. Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, McCartan DP, McDermott EW, Prichard RS. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br J Surg*. 2018; 105(9): 1098–1106.
47. Davies C, Pan H, Godwin, Gray R, Arriagada R, Raina V et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013; 381(9869): 805–16.
48. Fu Y, Zhuang Z Long-term effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(10): 6419–29. eCollection 2014.
49. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 9; (12): CD007245. doi: 10.1002/14651858.CD007245.pub3
50. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Endometrial Polyps. [päring 26.05.2019] <https://www.aagl.org/wp-content/uploads/2013/03/aagl-Practice-Guidelines-for-the-Diagnosis-and-Management-of-Endometrial-Polyps.pdf>
51. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(5): 1197–1205.
52. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Abi Raad E, Stavroulis A, Sleiman Z, Campo R, Gordts S. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg*. 2017; 43: 7–16.
53. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, et al. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 569.
54. Shi Q, Li J, Li M, Wu J, Yao Q, Xing A. The role of levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer taking tamoxifen. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014; 35(5): 492–498.
55. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010; 89: 992–1002.