

*MED-3950, 5.-årsoppgave –
Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø*

Endometriehyperplasi

Et litteraturstudium

Skrevet av: Stud. med. Anette Strandlie Knai – MK-08

Veileder: Professor/Overlege Anne Ørbo

Tromsø, 15.05-2013

Innholdsfortegnelse

1. Forord	s. 4
2. Resymè	s. 4
3. Introduksjon	s. 5
4. Det normale endometriet	s. 6
4.1 Anatomi	s. 6
4.1.1 Uterus sin oppbygning	s. 6
4.1.2 Blodforsyning	s. 7
4.1.3 Innervasjon	s. 7
4.2 Histologi	s. 7
4.2.1 Endometriet	s. 7
4.2.2 Myometriet	s. 9
4.2.3 Perimetriet	s. 9
4.3 Fysiologi	s. 9
4.3.1 Menarke	s. 9
4.3.2 Menstruasjonssyklus	s. 10
4.3.3 Hormonreguleringen gjennom en syklus	s. 11
4.3.4 Menopause	s. 11
4.3.5 Steroidhormonenes virkning	s. 12
5. Patogenese og risikofaktorer for hyperplasi og cancer	s. 13
5.1 Hormonell påvirkning	s. 13
5.2 Risikogrupper	s. 13
5.2.1 Eksogen østrogenstimulering	s. 13
5.2.1.1 Bruk av systemisk østrogenterapi øker risiko	s. 13
5.2.1.2 HRT (hormone replacement therapy)	s. 14
5.2.1.3 Tamoxifen	s. 14
5.2.2 Endogen østrogenstimulering	s. 15
5.2.2.1 Overvekt	s. 15
5.2.2.2 Anovulasjon	s. 16
5.2.2.3 Østrogenproduserende svulster	s. 17
5.2.2.4 Tidlig menarke og sen menopause	s. 17

5.2.2.5 Diabetes og hypertensjon	s. 17
5.2.3 Arvelighet/genetikk	s. 18
5.2.3.1 Nedarvede mutasjoner	s. 18
5.2.3.2 Sporadiske mutasjoner	s. 18
6. Klassifikasjon og diagnostikk	s. 19
6.1 Histopatologiske forandringer ved endometriehyperplasi	s. 19
6.2 Historikk	s. 20
6.3 WHO's klassifisering	s. 20
6.4 EIN klassifikasjonssystem	s. 21
6.5 D-score metoden	s. 22
6.6 Endometriecancer	s. 23
6.7 Diagnostikk	s. 24
7. Behandling	s. 24
7.1 Ulike rutiner og anbefalinger	s. 24
7.2 Konservativ behandling – Progestiner/Gestagener	s. 25
7.3 Systemisk behandling – hormonspiral	s. 26
7.4 Kirurgisk behandling – ulike rutiner med eller uten oophorectomi	s. 27
8. Materiale og metode	s. 28
9. Konklusjon	s. 28
10. Bilder	s. 29
11. Referanser	s. 33

1. Forord

Arbeidet med å finne oppgave startet høsten 2011 under organkurset Gynekologi og Obstetrikk. Jeg er svært interessert i faget gynekologi og det var derfor et mål for meg å finne et tema innenfor dette. Professor/overlege Anne Ørbo sa ja til å være min veileder og foreslo at jeg kunne skrive en oppgave om endometriehyperplasi, og dette ble det endelige temaet.

Jeg har lært mye gjennom arbeidet, både om selve temaet endometriehyperplasi, om det å skrive en oppgave, bruk av PubMed til informasjonsinnhenting, søking etter relevant litteratur og bruk av referanser/kilder.

Jeg vil takke min veileder Anne Ørbo for all rådgiving, hjelp og tid hun har brukt under arbeidet med denne oppgaven. Hun har delt av sin erfaring innen artikkelskriving og av sin enorme kunnskap på fagområdet om endometriehyperplasi.

2. Resymè

Dette er et litteraturstudium om endometriehyperplasi. Materialet er hentet fra artikler og bøker, der PubMed er brukt som hovedbase for artikkelsøk. Formålet med oppgaven er å belyse de ulike aspektene ved endometriehyperplasi ettersom det er et økende problem og dermed et tema det er viktig å få et større fokus på. Jeg har tatt for meg bakgrunn som innebærer en introduksjon og generelt om endometriets anatomi, histologi og fysiologi, dernest patogenesen til endometriehyperplasi med hormonell påvirkning, risikogrupper og molekylære aspekter, diagnostikk med ulike klassifikasjonssystemer og til slutt behandling. Som hovedkonklusjon er det en økende forekomst av endometriecancer, og ettersom endometriehyperplasi er et forstadium til cancer, så er også dette et økende problem. Ved å ha et større fokus på diagnostikk av endometriehyperplasi, vil man kunne redusere andelen endometriecancere. Det finnes en del risikofaktorer for utvikling av endometriehyperplasi, og det er viktig å tenke på dette hos pasienter som inngår i de aktuelle kategoriene. Hyperplasiene har i hovedsak

blitt diagnostisert ved lysmikroskopi, men det er i nyere tid utviklet et databasert morfometrisk bildeanalyseprogram, D-score metoden, som har en høyere reproduserbarhet sammenlignet med lysmikroskopiering. Når det gjelder behandling finnes det ingen profesjonelle retningslinjer, men det er laget rutiner på bakgrunn av histologiske klassifiseringer. Tilstanden kan behandles systemisk med Progesterontabletter, lokalt med hormonspiral (LNG-IUD) eller kirurgisk med hysterektomi. Alle disse temaene belyses i detalj i dette litteraturstudiet.

3. Introduksjon

Endometriecancer er den hyppigst forekommende gynekologiske canceren i den vestlige verden. I 2010 var det 752 nye tilfeller av endometriecancer i Norge og forekomsten har økt med nesten 50 % i løpet av de siste 15 årene (1). De fleste endometriecancerene er av endometroid type og er østrogenavhengige, og de aller fleste utvikler seg gjennom forstadier eller endometriehyperplasi. Endometriehyperplasi representerer en kategori av vekstforstyrrelser i endometriet, der celleproliferasjon overgår celledød, og er på denne måten et forstadie til cancer. Endometriehyperplasi deles inn i to hovedgrupper; hyperplasi uten cytologisk atypi og hyperplasi med cytologisk atypi.

Det er ikke registrert en eksakt insidens av endometriehyperplasi i Norge (2). Men på bakgrunn av at hver femte hyperplasi utvikles til cancer dersom den forblir ubehandlet (3), og at insidensen av endometriecancer stadig øker (1), så antar man at endometriehyperplasi er et økende problem. På bakgrunn av dette ser man viktigheten av å ha fokus på endometriehyperplasiene og behandle disse i et tidlig stadium for å kunne forebygge kreftutvikling.

Endometriehyperplasi presenterer seg typisk med abnormal blødning. Det er hyppigst forekommende hos perimenopausale kvinner, men ses også hos pre- og postmenopausale kvinner. Gjennomsnittlig alder for primærdiagnose er 51 år, som er ca 10 år tidligere enn for endometriecancer (4). Det finnes også tilfeller der sykdommen ikke presenterer seg med symptomer, men der det oppdages tilfeldig med unormale funn på regelmessig screening (5).

4. Det normale endometriet

4.1 Anatomi:

4.1.1 Uterus sin oppbygning:

Uterus er inndelt i tre lag med *endometriet* mot lumen som består av sylinderepitel, *myometriet* som består av bunter av glatte muskelceller og *perimetriet* som er den delen av peritoneum som kler fundus uteri og fremre og bakre vegg. Fortil dannes fossa vesicouterina på overgangen mot blæren, og baktill fossa rectouterina (Duglasii) mot rektum.

Uterus er et muskulært hulorgan beliggende omtrent midt i bekkenhulen. Omkring ligger blære ventralt, rectum dorsalt, tuba uterina og ovarier på hver sin side og vagina distalt.

Se bilde 1: Omkringliggende organer til uterus.

Anatomisk og funksjonelt deles uterus i to, livmorlegemet, *corpus uteri*, og livmorhalsen, *cervix uteri*. Den øverste begrensningen kalles *fundus uteri*. Grensen mellom cervix og corpus er markert ved indre mormunn. Lengden av det trangeste partiet i kanalen kalles *istmus*, og er 0,5-1 cm.

Hos en voksen kvinne som ikke har født, er lengden av uterinhulen fra ytre mormunn til fundus 6-7,5 cm, av dette utgjør cervix 2,5 cm. Selve veggen i uterus er 1-1,5 cm tykk. Endometriets tykkelse er ca. 0,2 cm like etter menstruasjon og 0,5 cm mot slutten av syklus.

Etter en fødsel, vil uterus være litt større enn før på grunn av økt muskel- og bindevevsmasse. Etter menopausen vil uterus igjen bli mindre som følge av manglende påvirkning av kjønnsormoner.

Uterus holdes på plass av bindevevs- og muskeldrag som forankrer den til bekkenveggen. Hovedligamentene er ligamentum cardinale som går fra cervix ut mot bekkenveggen bilateralt, ligamentum teres uteri/rotundum som går fra fundus uteri ned mot lysken bilateralt, og ligamentum latum som utgjøres av en tynn peritonealfold som dekker tuba uterina og strekker seg langs hele uterus ned mot cervix bilateralt.

4.1.2 Blodforsyning:

Uterus forsynes av arteria uterina som kommer fra arteria iliaca interna. A. uterina forgrener seg videre til aa. arcuata. Det videre forløpet av blodforsyningen er forklart i detalj under kapittelet om histologi.

4.1.3 Innervasjon:

Innervasjonen av uterus foregår fra omkringliggende plexus. Smertefibre fra uterus går langs siden av ryggstølen og inn i ryggmargskanalen i høyde med Th10-12. Sympatiske fibre kommer fra segmentene Th4-5, parasympatiske fibre kommer fra S2-4 (6).

4.2 Histologi:

4.2.1 Endometriet:

Er omgitt av et lag glatt muskulatur, myometriet, som utgjør største del av veggens tykkelse. Ytterst finnes serosa, peritoneum, som på uterus betegnes som perimetriet (kun bakveggen av cervix er peritonealbekledd).

Endometriet består av epitel og et underliggende tykt bindevevslag eller stroma. Slimhinnen inneholder mange enkle, tubulære endometriekjertler, som åpner seg direkte på slimhinneoverflaten. De strekker seg dypt ned i stromaet, hvor de ender blindt nær myometriet, eventuelt med terminal forgrening.

Epitelet er enlaget sylindrisk både på overflaten og i kjertlene, og består av en blanding av ciliebekledd og sekretoriske celler. I overflateepitelet finnes i hovedsak ciliebekledd celler, og disse gjennomgår mindre endringer i løpet av syklus enn kjertelepitelet som består av sekretoriske celler. Ciliene i kjertlene slår opp mot munningen av disse, mens ciliene på overflaten slår i retning av vagina. Antallet cilier økes betydelig i den follikulære fasen, parallelt med stigningen i østrogenpåvirkning.

Se bilde 2: Histologisk snitt av endometriet.

Det endometriale stroma minner veldig om mesenchymalt bindevev, da de inneholder et stort antall stellate celler med store, ovale kjerner. Cellene er innleiret i et nett av retikulære fibre og en grunnsustans, som i den follikulære fasen er metakromatisk som følge av stort innhold av sure glukosaminoglykaner.

Endometriet deles opp i 2 soner, stratum basale og stratum functionale. Stratum basale har cellerikt stroma. Det gjennomgår få eller ingen sykliske forandringer gjennom menstruasjonssyklus, men fungerer som en regenerasjonssone for stratum functionale etter dens avstøtning.

Stratum functionale utgjør den luminale delen av endometriet. Det avstøtes ved hver menstruasjon og er sete for de sykliske forandringene i endometriet.

Se bilde 3: Endometriets to soner; stratum basale og stratum functionale.

Endometriet har en rik blodforsyning. Som nevnt forsynes uterus av arteria uterina som kommer fra arteria iliaca interna. A. uterinae går langs randen av uterus og avgir grener som heter aa. arcuatae, som trenger inn i myometriets midterste lag (stratum vasculare), hvor de ender mot midtlinjen for å anastomosere med de på motsatt side. Videre avgir aa. arcuatae grener til aa. radiales, som går inn mot endometriet. Etter hvert skifter de navn til spiralarterier, som under kratig snoing går gjennom endometriet til stromaet like under epiteloverflaten.

Spiralarteriene avgir først flere mindre grener kalt basalararterier til stratum basale, mens de i stratum functionale kun avgir 1 eller 2 greiner. Nær epiteloverflaten deler de seg i tallrike endegrener, som raskt oppløses i et kapillærnett. Spiralarteriene anastomoserer ikke, og er således funksjonelle endearterier.

Se bilde 4: Uterus sin blodforsyning.

Histologisk sett dreier det seg om arterioler. I histologiske snitt sees ofte en liten gruppe arteriolevertersnitt, og på grunn av snoingen tilhører alle samme spiralarterie som gjennomskjæres flere ganger i samme snitt.

Se bilde 5: Histologisk snitt av spiralarterier.

Endometriet inneholder et veldig rikt kapillærnett, der basalararteriene forsyner stratum basale, og som sammen med de få greinene fra spiralarteriene også forsyner den dype delen av stratum functionale. Den overfladiske delen av stratum functionale forsynes utelukkende av spiralarterienes endegrener.

Kapillærene i denne delen av stratum functionale tømmer seg i et veneplexus, som løper parallelt med overflaten. Herfra avgår større venoler, som løper inn mot myometriet og underveis også mottar blod fra kapillærene i den dype delen av stratum functionale og stratum basale. Venolene tømmer seg i myometriets vener, som resten av forløpet følger arteriene.

4.2.2 Myometriet:

Det glatte muskellaget i uterinveggen utgjør hoveddelen av dens tykkelse. Fibrene løper i flere retninger, men det kan allikevel skilles mellom tre delvis sammenvevde lag i corpus uteri.

Det midterste laget er tykkest og inneholder hovedsakelig sirkulært arrangerte fibre, mens fibrene i det overfladiske og dype laget går skrått eller longitudinelt.

I det midterste laget er det store blod- og lymfekar og betegnes stratum vasculare.

Muskellaget vokser mye i størrelse under graviditet, og trekker seg tilbake etter fødselen. En del av de nydannede muskelcellene består og livmoren vil derfor være noe større i ettertid.

Se bilde 6: Histologisk snitt av myometriet og perimetriet.

4.2.3 Perimetriet:

Er betegnelsen for den del av peritoneum som dekker en del av uterus. Peritoneum består her, som andre steder, av mesothel med submesodermalt bindevev (7).

4.3 Fysiologi:

4.3.1 Menarke:

Den første menstruasjonsblødningen, menarke, inntreer vanligvis rundt 13-årsalderen.

De første blødningene er vanligvis anovulatoriske. Ovariene er i hovedsak stimulert av FSH som fører til follikkelstimulering med dannelse av østrogener, og påfølgende stimulering av endometrieproliferasjon. LH-nivået er så lavt at det ikke utløser ovulasjon, men slimhinnen vil avstøtes med jevne mellomrom pga svingninger i østrogennivået. Intervallene og blødningens styrke kan derfor variere. Typisk er det lange intervaller de første årene, og blødningene kan være ganske kraftige siden endometriet har vært stimulert over en lang periode. Østrogenets positive feedback

utvikles etter hvert og fører da til den LH-stigningen som er nødvendig for at ovulasjonen skal skje. Kvinnen er fra dette tidspunktet fertil (8).

4.3.2 Menstruasjonsyklus:

Uterus er målorgan for både østradiol og progesteron. En menstruasjonssyklus varer normalt mellom 21 og 35 dager og deles i tre perioder: *menstruasjonen*, *proliferasjonsfasen* og *sekresjonsfasen*. Menstruasjonen og proliferasjonsfasen svarer til varigheten av ovariets follikkelfase, mens sekresjonsfasen har samme varighet som ovariets lutealfase.

Menstruasjonen: Dersom oocytten ikke befruktes, reduseres corpus luteums produksjon av progesteron og østradiol kraftig 7-8 dager etter ovulasjonen (luteolysen). Det fører til at spiralarteriene, som forsyner endometriet med blod, kontraherer.

Arteriesammentrekningen utløses av prostaglandiner som produseres lokalt. Samtidig frigjøres proteolytiske enzymer fra endometriecellene. Dette fører til at endometriets overflatelag dør og nedbrytes. Etter hvert går det også hull på arteriene, og den blødningen som oppstår, løsriver restene av overflatelaget fra veggen i uterus.

Proliferasjonsfasen: Etter menstruasjonen stimulerer østradiol cellene i det gjenværende basallaget av endometriet til proliferasjon. Den sterke økningen i produksjonen av østradiol i siste halvdel av follikkefasen fører til en rask gjenoppbygging av endometriet. Blodårer vokser inn fra myometriet, og det dannes nye endometriekjertler. Like før eggøsningen er endometriet gjenoppbygd.

Sekresjonsfasen: Kort etter eggøsningen begynner corpus luteum å produsere progesteron, som stimulerer endometriekjertlene til sekresjon av et glykogenrikt sekret som er et utmerket næringsmedium for en befruktet eggcelle. Østradiol og progesteron stimulerer sammen veksten av endometriets åresystem, som må ha kapasitet til å forsyne et foster med næringsstoffer. Dersom oocytten ikke befruktes, tilbakedannes corpus luteum 10-12 dager etter ovulasjonen og de hormonproduserende cellene går stadig til grunne

4.3.3 Hormonreguleringen gjennom en syklus:

Noen dager før menstruasjonen inntreer, øker FSH-konsentrasjonen i blodet (follikkelfasen), fordi østradiol- og progesteronproduksjonen synker. FSH-økningen stimulerer follikkelmodning, der en modnes fullstendig og blir den dominante follikkel som produserer østradiol. Økningen av østradiol reduserer FSH-sekresjonen og konsentrasjonen synker dermed siste del av follikkelfasen og er lav gjennom resten av syklusen, bortsett fra en topp ved eggøsning. Østradiolproduksjonen økes kraftig gjennom follikkelfasen, spesielt de siste 24 timene før ovulasjonen. Denne stigningen fungerer som et signal til hypofyse/hypotalamus om at follikkelmodningen er fullført, og er det første trinnet i en kjede av begivenheter som fører til ovulasjonen.

LH-konsentrasjonen har en stor midtsyklisk topp, men varierer ellers lite gjennom syklusen. LH har ulike virkninger i de to ulike fasene; i follikkelfasen stimulerer LH østradiolproduksjonen. I lutealfasen, etter ovulasjonen, stimulerer LH omdanningen av de gjenværende follikkelcellene til progesteron- og østradiolproduserende lutealceller. Etter ovulasjonen reduseres østradiolproduksjonen kraftig, for så å øke i lutealfasen.

Progesteronproduksjonen øker etter ovulasjonen pga dannelsen av corpus luteum. Dersom oocytten befruktes, tilbakedannes ikke corpus luteum. Produksjonen av østrogen og progesteron opprettholdes, noe som fører til at menstruasjonsblødningen uteblir og den befruktede oocytten bevares.

Samspillet i hormonproduksjonen mellom ovariene, hypofyseforlappen og hypotalamus er i hovedsak regulert ved negativ tilbakekobling (9).

4.3.4 Menopause:

Menopausen er tidspunktet for den siste menstruasjonen en kvinne har. En periode på noen år før og etter, kalles klimakteriet. Alder for menopausen er blant annet avhengig av arvelighet, alder ved menarke (ettersom tidlig menarke ofte er korelert med sen menopause), røyking og kroppsvekt. Gjennomsnittlig alder ved menopause for ikke-røykere er 52 år, mens den er 50 år for røykere. Grunnen til at alder for menopause er lavere for røykere er ikke sikkert kjent.

Menopause til også inntre tidligere ved kirurgisk inngrep der begge ovarier fjernes.

Når kvinnen kommer i 40-årsalderen, begynner follikkelfunksjonen å svikte. FSH-produksjonen stiger, og etter hvert avtar folliklenes østrogenproduksjon. Når østrogenproduksjonen har blitt for lav til å bygge opp et proliferativt endometrium, opphører blødningene, og menopausen har inntrådt. Postmenopausalt øker også LH-produksjonen. Høye nivåer av LH og FSH, samtidig med lavt østradiolnivå, er tegn på menopausens inntredelse.

Vanlige klimakterielle symptomer er blødningsforstyrrelser pga sviktende follikkelfunksjon, hetetokter pga forhøyet kroppstemperatur, forandringer i genitalia og psykiske forandringer som depresjon, søvnløshet, labilitet og nedsatt konsentrasjonsevne (10).

4.3.5 Steroidhormonenes virkning:

De kvinnelige kjønnsormonene, østrogen og progesteron, er steroidhormoner og dannes fra kolesterol. Østrogen er et fellesnavn for østradiol, østron og østriol, og av østrogenene er østradiol det viktigste.

Østrogen er et sentralt hormon ved utvikling av endometriehyperplasi og det har mange oppgaver i reproduksjonsorganenes fysiologi. Det stimulerer utvikling, vekst og funksjon av kjønnsorganer, i tillegg til utvikling av sekundære kjønnskarakterer. Østrogen stimulerer endometriets vekst, mitotisk aktivitet i kjertel- og stromaceller, er antiapoptotisk, stimulerer forlengelse av spiralarterier og kjertler. Det øker antall cilier i tubene og øker cilieaktivitet. Ved eggløsningen er østradiolnivået høyt, og det gjør sekretet tyntflytende, slik at spermene lett passerer inn i livmorhulen.

Det øker antall epitellag i vagina og glykogenakkumulering i cellene.

Progesteron har en produksjonstopp i lutealfasen, og produseres da av corpus luteum. Progesteron stimulerer i denne fasen endometrikjertlene til å sekreere et glykogenrikt sekret som er et utmerket næringsmedium for en befruktet eggcelle. Østradiol og progesteron stimulerer sammen veksten av endometriets åresystem, som skal forsyne et foster med næringsstoffer. Progesteron stimulerer dannelsen av et seigt sekret som danner en sekretplugg. Denne pluggen hindrer spermienes passasje inn i livmorhulen og er en effektiv barriere mot inntrenging av bakterier fra vagina.

Hemmer i tillegg utskilling av LH og FSH slik at menstruasjonsblødningen uteblir og et svangerskap kan opprettholdes, og hemmer kontraksjon i myometriet under svangerskapet (9).

5. Patogenese og risikofaktorer for hyperplasi og cancer

5.1 Hormonell påvirkning:

Det finnes i hovedsak minst to hovedtyper endometriecancer. Den hyppigste formen er østrogenavhengig, den utvikler seg fra et atypisk hyperplastisk endometrium og har en god prognose. Den sjeldne, ikke-østrogenavhengige typen kan oppstå i et atrofisk endometrium og utvikler seg til serøse adenokarcinomer og andre mer maligne histologiske typer.

Risikoen for endometriehyperplasi og –cancer, er som vi ser særlig relatert til et høyt eksogent eller endogent betinget østrogennivå. Eksogent østrogennivå vil si østrogen som er tilført kroppen fra utsiden, altså gjennom medikamenter av ulike former.

Endogent østrogennivå vil si østrogen som kroppen danner selv enten på naturlig eller patologisk vis. I hver av disse kategoriene finnes flere underpunkter som beskrevet under risikogrupper (11).

5.2 Risikogrupper:

5.2.1 Eksogen østrogenstimulering:

5.2.1.1 Bruk av systemisk østrogenerapi øker risiko:

Sent på 1960- og 1970-tallet var det populært med eksogen østrogenbehandling uten tillegg av gestagener for menopause-symptomer, noe som viste seg å være en patogen faktor for utvikling av malignitet i endometriet (12). Tilskudd av østrogen vil stimulere endometriet til å prolifere og med påfølgende risiko for hyperplasi, blødningsforstyrrelser og metaplasi, så sant det ikke skjer en avstøtning av endometriet. Denne risikoen er mindre dersom det er snakk om et allerede atrofiert endometrium. Ved å kombinere østrogenbehandlingen med gestagen, som er den kunstige formen av progesteron, unngår man slike problemer som forklart under.

5.2.1.2 HRT (*hormone replacement therapy*):

Dette er en behandling man bruker ved prematur ovarial dysfunksjon (POF) og ved klimakterielle eller postmenopausale plager. Dersom kvinnen er hysterektomert er det ikke noe i veien for å bruke ensidig østrogenbehandling, men hos kvinner der det er risiko for utvikling av endometriehyperplasi finnes dere flere alternativer. Kontinuerlig østrogen med sekvensiell gestagen, kontinuerlig østrogen med gestagen i en periode mot slutten av syklusen, kontinuerlig kombinert østrogen og gestagen eller østrogen og gestagen IUD (spiral).

De første to årene av behandlingen anbefales det sekvensielle regimet, der østrogen gis kontinuerlig supplert med gestagen de siste 10-12 dagene av syklus. Da får man en bortfallsblødning der endometriet avstøtes, og syklusen kan starte forfra. Denne behandlingen minner mye om en vanlig menstruasjonssyklus, men kan også tilrettelegges, slik at syklusen varer for eksempel over 2-3 måneder.

Etter et par år kan man gå over til en kontinuerlig blødningsfri behandling der det gis kontinuerlig kombinert østrogen og gestagen i mindre doser. Denne behandlingen vil holde endometriet i konstant atrofi, uten at det prolifererer.

Varigheten av behandlingen avhenger av indikasjon og det må ses i forhold til risikoen for mammacancer ved langtidsbehandling. Grunnet den økte risikoen for mammacancer, når brystvevet eksponeres for østrogen ut over det naturlige menopausetidspunkt, anbefales det å ikke bruke hormonterapi mer enn 5 år for klimakterielle plager (13).

5.2.1.3 Tamoxifen:

Antiandrogener konkurrerer med naturlige østrogen om reseptorer i målorganet. Tamoxifen har antiøstrogen virkning på brystvev ved å binde seg til østrogenreseptorene og dermed inhibere transkripsjonen av østrogenresponsive gener. Brukes derfor i behandling av østrogensensitiv brystkreft.

Derimot har Tamoxifen østrogen virkning på plasmalipider, endometrium og skjelett. Dette er uønskede effekter og likner effektene av menopause. Kvinner som behandles med dette står i fare for å utvikle endometriale abnormaliteter som polypper, hyperplasi og risiko for utvikling til malign endometriecancer (14, 15). Det er imidlertid vist at kvinner som er under 50 år når de behandles med Tamoxifen har en lavere risiko for utvikling av endometriehyperplasi og cancer, sammenlignet med eldre aldersgrupper (16).

5.2.2 Endogen østrogenstimulering:

5.2.2.1 Overvekt:

I hele den vestlige verden er fedme et økende helseproblem (17). Det er en positiv korrelasjon mellom overvekt og mange cancerformer. Flere studier har vist sammenheng mellom overvekt og malignitet. Der i blant rapporterte Rose allerede i 1996 at kvinner som er mer enn 23 kg overvektig har ti ganger økt risiko for malign utvikling i endometriet sammenlignet med normalvektige kvinner (12). Renehan og medarbeidere fant gjennom metaanalyse at en økning i BMI på 5 kg/m² ga økt risiko for malign utvikling. For kvinner gjaldt det spesielt endometriecancer, men også cancer i galleblære, adenocarcinom i øsofagus og renalcellecancer (18).

Det er forskjellige årsaksmekanismer til sammenhengen mellom overvekt og endometriecancer for pre- og postmenopausale kvinner. Hos premenopausale kvinner er en av årsakene relativ mangel på progesteron på grunn av hyperandrogenisme og anovulasjon. Overvekt er i seg selv en risikofaktor for anovulasjon. Ved manglende eggøsning vil det ikke dannes corpus luteum og dermed vil progesteronproduksjonen være lav.

En annen årsak er hyperinsulinemi og insulinets direkte påvirkning av endometriet. Hyperinsulinemi (insulinresistens) fører til redusert mengde SHBG (sex-hormon bindende globulin) og som følge av dette økt mengde fritt østrogen. Etersom nesten 70 % av alt østrogen er bundet til SHBG i perifert blod, vil et fall i serum-SHBG føre til en betydelig økning i østrogen og dermed dets effekter (2). I tillegg virker insulin synergistisk med LH på tekacellenes androgenproduksjon, og hyperinsulinemi vil derfor kunne resultere i hyperandrogenisme. Det er vanskelig å skille insulinets effekter på endometriet fra androgenenes effekter, ettersom hyperandrogenisme og hyperinsulinemi er positivt korrelert hos kvinner med anovulasjon.

Korrelasjonen mellom overvekt og endometriecancer har vist seg å være sterkere hos postmenopausale kvinner, sammenlignet med premenopausale (19). Hos postmenopausale kvinner er årsaken primært forhøyet nivå av fritt østradiol og mangel på progesteron. Etter menopausen blir fettvevet den største kilden til endogent østradiol. Av sirkulerende østrogen før menopause utgjør østradiol fra ovariene 60 %, mens østron dannet fra androstendion i vev som har enzymet aromatase, særlig fettvev,

utgjør resten. Etter menopause er dette den viktigste østrogenkilden, og nivået er høyere hos kvinner som er overvektige (8, 20).

5.2.2.2 Anovulasjon:

Fysiologien til menstruasjonssyklusen viser at det er en økende østrogenproduksjon frem til ovulasjonen, der østrogen stimulerer proliferasjon av endometriet. Samtidig finner det sted en økende utskillelse av LH som påvirker granulocellene slik at de brått starter å produsere progesteron fremfor østradiol midtsyklisk. Produksjonen av progesteron øker gradvis etter eggøsningen og når et toppnivå midt i lutealfasen av menstruasjonssyklusen. Progesteron reduserer nivået av østrogenreseptorer i endometriet og øker nedbrytningen av østradiol til inaktive substanser. Dermed hemmes den østrogenstimulerte veksten av endometriet. På bakgrunn av dette vil anovulasjon, og dermed lav produksjon av progesteron, føre til tilnærmet ensidig østrogenstimulering på endometriet og risiko for utvikling av hyperplasi (8).

- **Polycystisk ovarialsyndrom (PCOS):** Polycystisk ovarialsyndrom er et eksempel på en tilstand med anovulasjon. Det omfatter en rekke heterogene former for ovariedysfunksjoner. Det kjennetegnes patologisk-anatomisk av ovarier som inneholder multiple små, antrale follikler som stopper opp i utviklingen på grunn av høy intraovariell androgenaktivitet. Ovariene kan være store av størrelse, men ikke nødvendigvis. Videre symptomer omfatter anovulasjon, typisk med oligomenorè (innledningsvis høy østrogenproduksjon) eller amenorè (på sikt kan østradiolproduksjonen fra ovariene falle). Østronnivået kan være høyt på grunn av aromatisering av androstendion i fettvev. Hirsutisme, acne og overvekt fra puberteten av er også blant symptomene.

I tillegg til endret østrogennivå innebefatter syndromet økt nivå av testosteron, androstendion og LH. FSH vil ha normal konsentrasjon. SHBG vil være lavt, dermed vil kvinnen være utsatt for mer fritt sirkulerende testosteron enn vanlig.

Ultralydbildet av ovariene er karakteristisk, de er gjennomgått av små cyster. På ovariens overflate er kapselen fortykket og hvitlig med markerte kartegninger og uten tegn til ovulasjon.

Uten behandling vil som regel sykdomsbildet vedvare gjennom den reproduktive delen av livet. Fordi anovulasjon er vanlig, vil pasientene kunne forbli infertile. På grunn av den langvarige og ensidige østrogenvirkningen har disse pasientene en økt risiko for utvikling av endometriehyperplasi og cancer (8, 11).

5.2.2.3 Østrogenproduserende svulster:

Flere svulster fra ovariene kan være østrogenproduserende. Dette gjelder spesielt sex cord stromale svulster, som blant annet omfatter granulocellesvulster og thecomer. Disse gir en økt produksjon av østrogen, noe som over tid er forbundet med fare for utvikling av endometriehyperplasi og -cancer. Granulocellesvulstene presenteres ofte med vaginal blødning forårsaket av endometriehyperplasi eller endometriecancer som et resultat av forlenget eksponering til tumoravledet østrogen (21). Thecomene sekreterer androgener og som et resultat av dette presenteres disse ofte med hirsutisme eller virilisering. I et studie ble det vist at risikoen for endometriecancer var omtrent 10 ganger høyere for kvinner med granulosa- eller thecacesvulster, sammenlignet med den generelle populasjonen (22).

5.2.2.4 Tidlig menarke og sen menopause:

Tidlig menarke og sen menopause fører til en lenger premenopausal påvirkning av østrogen, og ses da i sammenheng med en økt risiko for endometriecancer. I et kohortestudie fant van Doorn og medarbeidere at risikoen for endometriehyperplasi var 4,9 % hos kvinner som hadde nådd menopause for mindre enn 3 år siden, mens den var 19,7 % hos kvinner som hadde nådd menopausen for mer enn 20 år siden (23).

5.2.2.5 Diabetes og hypertensjon:

Diabetes og hypertensjon er tilleggsfaktorer til overvekt som bidrar til ytterligere økning i risiko for malignitetsutvikling (24). Type II diabetes er økende i den vestlige delen av verden. Undersøkelser har vist at diabetes type II og økt glukosemetabolisme er assosiert med økt risiko for endometriecancer (25). I et studie av Clark og medarbeidere ble det vist at blant 351 kvinner som ble diagnostisert med endometriehyperplasi, hadde 22 kvinner (6 %) diabetes og 98 (28 %) ble behandlet for hypertensjon (26).

5.2.3 Arvelighet/genetikk:

5.2.3.1 Nedarvede mutasjoner:

HNPCC (Hereditær non-polypøs colorectal cancer), også kalt **Lynch-syndrom**. Lynch-syndrom nedarves autosomt dominant med nedsatt penetrans. Det karakteriseres av familiær forekomst av flere cancerformer, spesielt colorectal cancer og endometriecancer. Man ser også en forekomst av cancer i ovarier, ventrikkel, tynntarm, pancreas, gallegang, hjerne og urotelcelletumor. Syndromet kan defineres ut fra kliniske diagnostiske kriterier ("Amsterdam-kriteriene") eller på bakgrunn av mutasjoner i MMR-genene (MLH-1, -2, -6, PMS-2) med MSI (microsatellite instability). MMR-genene fungerer ved å reparere mismatch i DNA, og ved en mutasjon vil denne funksjonen opphøre og abnormaliteter i DNAet vil kunne fortsette å dele seg og være opphav til blant annet endometriehyperplasi og cancer(27). Livstidsrisiko for MMR-relatert endometriecancer er 27-71 % (28). Noen pasienter med Lynch-syndrom får endometriecancer før de får coloncancer. Som forebyggende tiltak, er det nå vanlig at disse pasientene får tilbud om fjerning av livmor og eggstokker ved 50-årsalder. Dersom dette ikke er ønskelig, skal kvinner med Lynch-syndrom ha årlige kontroller med endometriebiopsi.

5.2.3.2 Sporadiske mutasjoner:

PTEN-mutasjon er blant annet en del av Cowdens syndrom med økt risiko for mammae-, endometrie- og thyreoideacancer. Risikoen for endometriecancer er 5-10 % (27).

PTEN er et tumor supressor gen og fungerer ved å regulere cellesyklus. Oppheving av dens funksjon ved en mutasjon gjør at celler kan dele seg uhemmet og være opphav til cancer.

Mutasjoner i PTEN-genet er den hyppigste sporadiske formen for mutasjon i endometriet. I et studie der 30 kvinner med endometroid adenocarcinom og premaligne lesjoner hadde gjennomgått hysterektomi, ble det tatt prøver som ble analysert, og det viste seg at PTEN tumor supressor gen-mutasjoner er den hyppigste genetiske lesjonen i endometrioid adenocarcinom. PTEN-mutasjonsraten i endometroid adenocarcinomer var 83 % og 55 % i premaligne lesjoner. Det fantes ingen PTEN-mutasjon i normale endometrier. De fleste cancere og precancere hadde mutasjoner i bare ett PTEN-allel,

mens endometroid adenocarcinom hadde fullstendig tap av PTEN-funksjon i 61 % av tilfellene (28).

Andre sentrale gener ved endometriehyperplasi og endometriecancer er **KRAS** og **β -catenin**. I et studie ble det sett på de underliggende genetiske forandringene på 53 sporadiske endometriecancere, der 19 var med og 34 uten hyperplasi. Det ble funnet mutasjoner i KRAS og β -catenin i tumorer både med og uten hyperplasi. 6 av de 53 tumorene hadde KRAS-mutasjon og 7 hadde mutasjon i β -catenin (29).

6. Klassifikasjon og diagnostikk

6.1 Histopatologiske forandringer ved endometriehyperplasi:

Endometriehyperplasi er definert som en proliferasjon av kjertler til irregulær størrelse og form med en økning i kjertel/stroma-ratio, sammenlignet med et proliferativt endometrium. Prosessen er generelt diffus, men kan også være fokal.

Hovedkategoriene hyperplasi uten cytologisk atypi og hyperplasi med cytologisk atypi er videre klassifisert som enkle eller komplekse etter omfanget av kjertelkompleksitet og "crowding" (30). Utgangspunktet for disse klassifiseringene er basert på langtidsstudier der pasienter med de aktuelle tilstandene har blitt fulgt opp.

Under menstruasjon finner man proliferativt endometrium i follikelfasen og sekretorisk endometrium i lutealfasen. Normalt proliferativt endometrium innehar ingen crowding av kjertler i stroma (under 50 % ratio mellom kjertler og stroma). Normalt sekretorisk endometrium kan ha over 50 % kjertel til stroma ratio, og selv om de innehar crowding, er disse kjertlene organisert, ligger separert og er ikke mitotisk aktive.

Enkel hyperplasi uten atypi består av en balansert økning av både kjertler og stroma, og cellene har normalt langstrakte kjerner som mangler atypi. Mens kompleks hyperplasi uten atypi består av en forskyving i kjertel til stroma ratio i retning av kjertlene. Disse har forgreninger og spirer (budding).

I enkel og kompleks hyperplasi med atypi ser man en unormal cytologi i kjernen av kjertlene i form av tap av aksial polaritet og uvanlige nukleære former (5).

6.2 Historikk:

Endometriehyperplasi ble beskrevet allerede i 1882 (31), og i årene som fulgte ble det stadig funnet nye sammenhenger mellom årsaker til hyperplasi og til videreutvikling til endometriecancer.

Diagnostikk av endometriehyperplasi har i lenger tid vært preget av et manglende klassifiseringssystem. I 1975 kom World Health Organization med et klassifiseringssystem for endometriehyperplasi som ble revidert i 1994 og igjen i 2003 (32). Dette viste seg imidlertid å ha liten reproducerbarhet grunnet store intra- og interobervatørvariasjoner. Ved tusenårsskiftet kom George og Mutter, sammen med The Endometrial Collaborative Group, med et forslag om bruk av EIN (Endometrial Intraepithelial Neoplasia) i diagnostikk av hyperplasier (33). Dette for å kunne skille mellom de benigne og de premaligne tilstandene i endometriet. Både dette systemet og WHO sitt klassifiseringssystem bygger på lysmikroskopiering. Derimot kom Jan Baak og medarbeidere med et spesialtilpasset databasert morfometrisk bildeanalyseprogram på 80-tallet, D-score (34). Dette har vist seg å være svært reproducerbart, i tillegg til at det er et godt verktøy for vurdering av behandlingsalternativer i forhold til risiko for utvikling til kreft og i tråd med dette å kunne unngå overbehandling av pasienter.

6.3 WHOs klassifisering:

WHO sitt klassifiseringssystem deler endometriehyperplasiene inn i fire ulike morfologiske grupper og systemet baseres på lysmikroskopisk undersøkelse, og er dermed subjektivt.

Hyperplasiene organiseres i kategoriene enkel og kompleks hyperplasi uten atypi og enkel og kompleks hyperplasi med atypi (5).

En negativ side ved denne klassifiseringen er at det ikke er noen klar grense for kompleksiteten av kjertler i enkel og kompleks hyperplasi. Det er heller ingen eksakt definisjon på tilstedeværelsen av kjertelatypi eller ikke. I og med at det baseres på lysmikroskopisk undersøkelse, og dermed skal undersøkes av ulike patologer, er denne metoden subjektiv og gir opphav til ulike tolkninger. Klassifiseringen har på denne måten lav reproducerbarhet (35). Kriterier for å forutsi utfallet hos individuelle pasienter med hyperplasi manglet, og hysterektomi var den vanlige behandlingen for å

unngå risikoen for senere malignitetsutvikling. Dette ga en unødvendig overbehandling av mange pasienter der mindre invasive behandlingsmetoder kunne vært benyttet, og det satte i gang utvikling av mer objektive metoder som bruker morfometrisk evaluering (D-score). Et annet klassifiseringssystem, med bare to kategorier som skal vurderes, har også blitt introdusert (EIN) (2).

6.4 EIN klassifiseringssystem:

EIN står for endometrial intraepitelial neoplasia. Dette er et klassifiseringssystem som ble foreslått av en international gruppe av gynekologiske patologer i 2000. Systemet har ikke fått vid aksept, men brukes i noen institusjoner. EIN-systemet definerer to klasser av endometrieforandringer som er relevante i klinisk behandling.

Hyperplasiene deles i to kategorier. Endometriehyperplasi (EH) viser forandringer som er typisk for anovulasjon eller annen etiologi ved lang eksponering for østrogen.

Morfologien ved EH varierer fra proliferativt endometrium med noen få cyster (persisterende proliferativt endometrium) til mer omfattende forandringer med mange dilaterte kjertler med unormalt utseende. Disse forandringene tilsvarer enkel hyperplasi (5). Endometrial intraepitelial neoplasia (EIN) defineres som en premalign lesjon i endometriet med endret cytologi og endret vevsarkitektur som skiller seg klart fra omkringliggende vev. Forandringene innebærer at volumet av stroma utgjør mindre enn ca 50 % av totalt vevsvolum. Forandringene må være større enn 1 millimeter i diameter (36).

Klassifiseringen baserer seg på lysmikroskopisk undersøkelse. Inndelingen i de to kategoriene foregår etter helt bestemte kriterier, og systemet baserer seg på samme forståelse av patogenesen ved endometriehyperplasi som D-scoremetoden. Sett i sammenheng med D-score, tilsvarer EIN hyperplasi med D-score < 0.

Sammenlignet med WHO's klassifisering er det ingen direkte sammenheng mellom kategoriene. De fleste enkle og noen av de komplekse hyperplasiene faller i EH-kategorien, og mange komplekse hyperplasier uten atypi og de fleste komplekse hyperplasiene med atypi faller i EIN-kategorien (5).

6.5 D-score metoden:

D-score metoden er bygget på et spesialtilpasset databasert morfometrisk bildeanalyseprogram og er utviklet på 80-tallet av Jan Baak og medarbeidere (34, 37). Systemet er basert på 10 kjernekrterier og 12 arkitektoniske kriterier, der det viste seg at det var tre av disse kriteriene som hadde høyest statistisk forutsigbarhet for å skille mellom kvinner som utvikler malignitet og de som forblir friske. Disse tre kriteriene utgjorde volumprosent stroma, standardavvik (SD) av korteste kjerneakse og overflatetetthet av kjertlene, som ble kombinert i en klassifiseringsformel, D-score (discriminant score).

Prinsippene for morfometri og stereologi som brukes i denne metoden er kjente og de er ikke av ny dato, men de er blitt mer tilgjengelige på grunn av moderne datateknikker. På bakgrunn av todimensjonale parametre i det histologiske bildet kan tredimensjonale vevsparametre beregnes.

Av de tre kriteriene som viste seg å ha størst forutsigbarhet for kreftutvikling, var det volumprosent stroma som var den sterkeste prognostiske enkeltfaktoren, og har også vist seg meget reproducerbar.

D-score: $0,6229 + 0,0439 \times (\text{volum prosent stroma}) - 3,9934 \times \text{Ln} (\text{standardavvik av korteste kjerneakse}) - 0,1592 \times (\text{ytte overflatetetthet av kjertler})$.

Utstyret består av et videokamera som er koblet på et mikroskop og overfører bilder til en datamaskin som viser histologiske bilder og gjør beregninger ved hjelp av et dataprogram.

På bakgrunn av studier har man følgende resultater:

D-score > 1 – pasienten har lav risiko for malign utvikling.

D-score 0-1 – pasienten har usikker risiko for malign utvikling.

D-score < 0 – pasienten har høy risiko for malign utvikling (38).

D-scoremetoden er på bakgrunn av disse funnene velegnet som grunnlag for terapianbefalinger som forklart under behandling.

D-scoremetoden har vist seg å være bedre på å forutsi cancer med høyere sensitivitet og spesifisitet sammenlignet med WHO sitt klassifiseringssystem, og er i tillegg bedre i å

forutsi ko-eksisterende cancer (39-41). I tidligere rapporter har sensitiviteten og spesifisiteten av D-scoremetoden ved endometriehyperplasi vist seg å være henholdsvis 100 % og 82 %, positiv og negativ prediktiv verdi var henholdsvis 38 % og 100 % (39), og D-scoremålingene var meget reproduserbare. I et studie av Ørbo og medarbeidere ble WHO's klassifisering sammenlignet med D-score, der de fant at 15 pasienter som ble klassifisert med hyperplasi uten atypi etter WHO, hadde en D-score < 0 , og at 33 pasienter som etter WHO hadde hyperplasi med atypi, hadde en D-score > 1 (4). Det finnes imidlertid noen fallgruver ved å bruke D-scoremetoden også. Usikre resultater er observert ved et endometrium i sekresjonsfase, ufullstendig materiale og når polypper er analysert (2).

6.6 Endometriecancer:

Endometriehyperplasi er som forklart tidligere et forstadium til endometriecancer, men det er hvilken type hyperplasi som foreligger som avgjør sannsynligheten for om det skal utvikle seg til kreft. Et case-control studie av James og medarbeidere sammenlignet pasienter med hyperplasi uten atypi og pasienter som hadde hyperplasi med atypi. Etter 20-års oppfølging fant de at pasienter med hyperplasi uten atypi hadde en risiko på mindre enn 5 % for å utvikle cancer, mens pasientene med atypisk hyperplasi hadde en risiko på 28 % (42).

Av endometriecancerer er *endometroid adenocarcinom* den hyppigst forekommende histologiske typen, og står for mer enn $\frac{3}{4}$ av alle tilfellene. Dette er i tillegg den typen som utvikler seg fra endometriehyperplasi. Gjennomsnittsalder er 59 år, og de fleste kvinnene er derfor postmenopausale. Kun 1-8% av endometriecarcinomer forekommer hos kvinner under 40 år. Endometroid carcinom deles videre inn i villoglandulær, sekretorisk, ciliert og endometroid carcinom med squamøs differensiering.

Andre typer endometriecancerer er *adenoskvamøst carcinom* som utgjør 5 % av alle endometriecancerer og er dermed ekstremt sjelden. *Papillært serøst carcinom* utgjør 2 %. Denne typen utvikles ikke gjennom hyperplasi, men mutasjoner av p53. Enda en type er *klarcellet carcinom* som har et "müllersk" opphav. Denne utgjør ikke mer enn 1 % (43, 44). *Sarcoma uteri* er sjeldne og utgjør bare 3-4 % av alle maligne tumorer i uterus. Prognosen er generelt dårligere enn ved endometriecancer (44).

Endometriecancer stadieinndeles i henhold til FIGO i fire stadier avhengig av patologiundersøkelsen som vist under.

Se figur 1.

6.7 Diagnostikk:

Diagnostikk av endometriehyperplasi og endometriecancer settes ofte i gang hos pasienter med blødningsforstyrrelser. Det kan gjøres en observasjon ved transvaginal ultralyd og hysteroskopi der gynekologen kan få mistanke ved et fortykket endometrium. Det er ingen absolutt endometrietykkelse som garanterer fravær av hyperplasi og cancer, men det er lav risiko ved tykkelse under 4 med mer hos postmenopausale kvinner (45). Prøven for histologisk diagnose kan tas ved abrasio eller ved biopsi via sug og den endelige diagnosen blir satt av en patolog. Morfologisk evaluering og eksakt histopatologisk diagnostikk av endometriet har vist seg å være meget vanskelig. Vanlige fallgruver i diagnostikken er polypper, metaplasier og arkitektoniske ujevnheter forårsaket av nekrose og mekaniske artefakter (46). Endometrium i sekretorisk fase kan også gjøre det mer vanskelig. Diagnostikk av endometriehyperplasi er derfor komplisert av lav reproducerbarhet med betydelige inter- og intraobservatørvariasjoner mellom ulike patologer. Unøyaktighet i diagnostikken kan resultere i både over- og underbehandling av pasienter. Ny oppmerksomhet mot dette problemet gjennom de siste tiårene har fremskyndet utviklingen av nye diagnosemetoder som ble beskrevet over (2).

7. Behandling av endometriehyperplasi

7.1 Ulike rutiner og anbefalinger:

Ut i fra diagnostikk er det laget anbefalinger for behandling av endometriehyperplasi. De ulike anbefalingene bygger på undergruppene hyperplasi med eller uten atypi, postmenopausal eller premenopausal, om det foreligger barneønske hos premenopausale kvinner og om det foreligger grunner til at kvinnen er inoperabel (47).

Basert på lysmikroskopisk diagnostikk, altså WHO sin klassifisering og EIN-klassifisering, anbefales det konservativ behandling ved simpel og kompleks hyperplasi uten atypi og simpel hyperplasi med atypi etter WHO sin klassifisering, og ved endometriehyperplasi etter EIN-klassifiseringen. Det anbefales derimot hysterektomi ved kompleks hyperplasi med atypi etter WHO sin klassifisering og ved endometrial intraepitelial neoplasi etter EIN-klassifiseringen (36).

For *D-scoremetoden* er det laget anbefaling på behandling og kontroller ut fra de tre verdiene D-score deles inn i. Ved D-scoreverdier lavere enn 0, anbefales det hysterektomi, eventuelt hormonell oppfølging med kontrollabrasio dersom kvinnen har barneønske eller er inoperabel av annen årsak. Ved verdier mellom 0 og 1 anbefales det progestinbehandling og kontroller. Ved verdier høyere enn 1 vil man kunne unngå unødvendig behandling, men anbefaler foreløpig progestinbehandling og kontroller (48).

Det finnes foreløpig ingen profesjonelle guidelines for behandling av endometriehyperplasi. Bruk av progestiner, som antagoniserer østrogeneffekten på endometriet, kan gi reduksjon av endometriet og dermed forhindre utvikling av cancer. Det er i hovedsak orale progestiner som har vært brukt i behandling av endometriehyperplasi, men i den senere tid er også levonorgestrel-releasing intrauterine device (Mirena) blitt brukt med suksess. LNG-IUD har vist seg å oppnå 100 ganger høyere konsentrasjon av progestiner i endometriet, sammenlignet med oral behandling (49). Disse ikke-kirurgiske strategiene kan redusere antall hysterektomier, dersom de er virkningsfulle, og på den måten redusere morbiditet og helsevesenets kostnader (50).

7.2 Systemisk behandling – Progestiner/Gestagener:

Progestiner har blitt brukt som standardbehandling for lavrisiko endometriehyperplasi i mange år, men det er store variasjoner blant de dokumenterte behandlingene når det gjelder dose og varighet (51-55). Progestiner reverserer endometriehyperplasi ved å aktivere progesteronreseptorer, som resulterer i desidualisering av stroma og påfølgende fortykning av endometriet. I tillegg reduseres antall østrogenreseptorer og aktiverer hydroxylaseenzymer til å konvertere østradiol til sin mindre aktive metabolitt østron (47, 56).

De mest brukte orale progestinene er Medroxyprogesteronacetat (MPA) og Megestrolacetat (MA). Behandlingen kan enten være syklisk eller kontinuerlig, og i ulike doser. Det er en del kvinner som velger kontinuerlig behandling for å slippe sykliske vaginale blødninger under behandlingen. MPA er det mest brukte progestinet ettersom det er mest klinisk erfaring med dette. For et syklisk regime er det mest effektivt med minst 12-14 dagers behandling hver måned. Dette ble vist i et studie der 376 kvinner med ulik grad av endometriehyperplasi ble behandlet med progestin i 7, 10 eller 13 dager hver måned i 3-6 måneder. Etter endt behandling ble det rapportert med fullstendig regresjon hos henholdsvis 81 %, 98 % og 100 % av pasientene (57). Den vanlige doseringen er 10-20 mg MPA eller 40-160 mg MA daglig eller syklisk i 12-14 dager per måned (47, 55), i en varighet på 3-6 måneder (36). Det er rapportert at en behandlingstid på minst 3 måneder reduserer både proliferative og apoptotiske aktiviteter i endometrievev med enkel hyperplasi (58).

7.3 Lokal behandling – hormonspiral:

Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD), hormonspiral, gir lokal administrasjon av progesteron, med et daglig utslipp på 20 µg levonorgestrel initialt, deretter ca 14 µg daglig i det resterende av de 5 årene. Mirena (Bayer Pharma AG, Berlin, Germany) er den mest brukte og har hovedsakelig lokale gestagene effekter i uterushulen. Den høye levonorgestrelkonsentrasjonen i endometriet nedregulerer østrogen- og gestagenreseptorene. Dette minsker endometriets følsomhet for sirkulerende østradiol, og en uttalt antiproliferativ effekt kan sees. Av bivirkninger er det i hovedsak uregelmessig blødning eller amenorè som er hyppigst forekommende. Det kan også forekomme smerter i abdomen/bekken, kvalme, hodepine, infeksjon i genitalia, utstøtning av intrauterint innlegg (59). Hormonspiralen er ikke godkjent av Bayer som behandling for endometriehyperplasi, men det har allikevel blitt benyttet i behandlingen av dette.

Grunnet at spiral er mindre brukeravhengig enn oral behandling, er den et godt alternativ der langtids-compliance kan være et problem. LNG-IUD kan bli spesielt nyttig for inoperable kvinner med atypisk hyperplasi, kvinner med HNPCC og de som tar tamoxifen som behandling mot brystkreft (60). Det er rapportert at LNG-IUD er mer effektiv på endometriehyperplasi sammenlignet med oral behandling (4). Veriede og

medarbeidere fant gjennom et studie at etter tre måneders behandling, viste alle pasientene som var behandlet med levonorgestrel intrauterine device tilbakegang av sin hyperplasi, mens 14 av 31 pasienter som ble behandlet med per oral gestagen fortsatt hadde persisterende sykdom (61).

I en metaanalyse av flere studier med utgangspunkt i effekt av orale progestiner sammenlignet med LNG-IUD, viste Gallos og medarbeidere at kvinner med enkel hyperplasi som hadde blitt behandlet med orale progestiner, hadde en sammenslått regresjonsrate på 89 %, mens de som var behandlet med hormonspiral hadde en sammenslått regresjonsrate på 96 %. Blant de kvinnene som hadde kompleks hyperplasi, hadde de som var oralt behandlet en sammenslått regresjonsrate på 66 %, sammenlignet med 92 % hos de som var behandlet med hormonspiral. Og til slutt de kvinnene med atypisk hyperplasi som var behandlet med orale progestiner, hadde en sammenslått regresjonsrate på 69 %, mens de som var behandlet med hormonspiral hadde en sammenslått regresjonsrate på 90 % (50). Dette viser at man får en mer fullstendig tilbakegang av endometriet ved bruk av LNG-IUD hos kvinner med kompleks og atypisk hyperplasi, mens det ved enkel hyperplasi ikke er noen signifikant forskjell mellom de to behandlingene.

7.4 Kirurgisk behandling – ulike rutiner med eller uten

oophorectomi:

Hysterektomi er en vanlig behandling for atypisk endometriehyperplasi. Etersom bare 10-30 % av de atypiske hyperplasiene utvikler seg til kreft foreligger det en stor mengde overbehandling (3).

D-score systemet er et verdifullt redskap i utsiling av de pasientene som har høy risiko og trenger kirurgisk behandling. Pasienter med endometriehyperplasi og en D-score < 0, har en økt risiko på rundt 60 % for å utvikle kreft (41). Pasienter med en negativ D-score har også en økt risiko for koeksisterende cancer (40). Rutinemessig blir pasientene med en D-score under null tilbudt hysterektomi (2).

For kvinner som har hyperplasi med atypi, har mange anbefalt det hysterektomi med bilateral salpingo-oophorectomi (BSO) fremfor kun hysterektomi. Det finnes imidlertid ikke nedfelt rutiner om dette i Norge. En årsak til at man fjerner ovariene er at endometriecancer er assosiert med ovariecancer i 5 % av tilfellene, og BSO er standard i

stadieinndeling av endometriecancer (62). Sammenlignet med postmenopausale kvinner, er risikoen for primærcancer eller metastaser som involverer ovariene mye høyere for premenopausale pasienter med endometriecancer (25 %) (63).

8. Materiale og metode

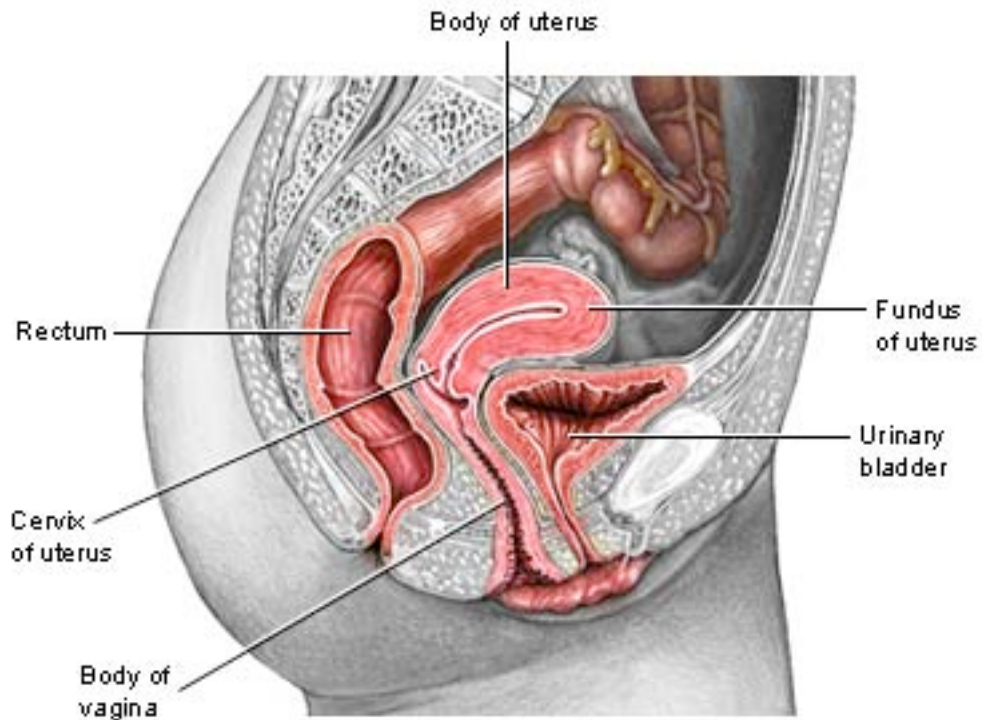
Denne oppgaven er et litteraturstudie, der kildematerialet er hentet fra artikler og bøker. Jeg har brukt pensumbøker samt artikler, der jeg i søket etter artikler i hovedsak har benyttet PubMed som database.

9. Konklusjon

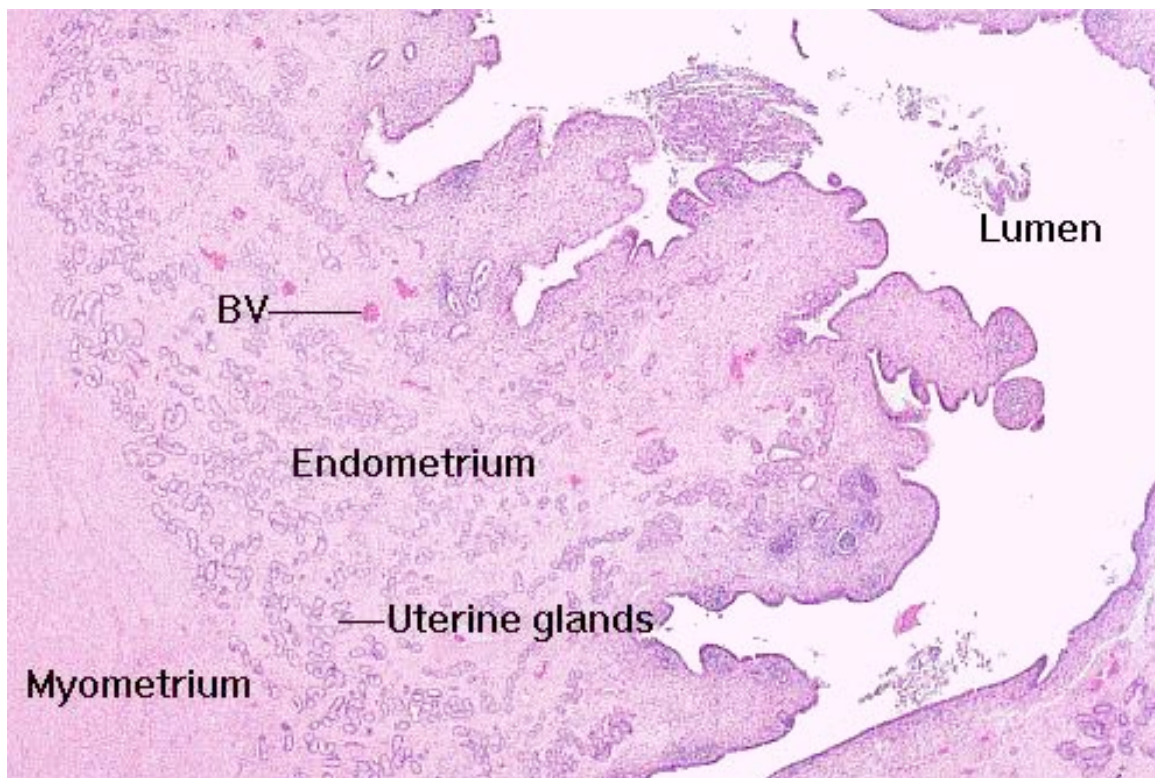
Som vi ser ut fra oppgaven, er endometriecancer et økende problem. På grunnlag av at endometriehyperplasi er et forstadium til endometriecancer, er det viktig å ha fokus på å diagnostisere hyperplasiene for å kunne redusere antall tilfeller av endometriecancer. Det finnes som forklart ulike klassifiseringssystemer. WHO og EIN sine klassifiseringer bygger på lysmikroskopiering, som gir opphav til intra- og interobservatør variasjoner og dermed lav reproduserbarhet. D-score metoden er derimot et databasert morfometrisk bildeanalyseprogram som har vist seg å ha en stor grad av reproduserbarhet. Denne metoden deler hyperplasiene inn etter risiko for malign utvikling, og er på bakgrunn av dette et godt verktøy i vurdering av behandling. Det finnes foreløpig ingen profesjonelle retningslinjer for behandling av endometriehyperplasi, men det benyttes ulike regimer ut i fra hvilken histologisk type hyperplasi som foreligger, om kvinnen er pre- eller postmenopausal, et eventuelt barneønske hos premenopausale kvinner, og om kvinnen er operabel eller ikke. I hovedsak benyttes systemisk eller lokal behandling, i form av henholdsvis Progestin-tabletter eller hormonspiral (LNG-IUD), hos pasienter med hyperplasi uten atypi. Dette gjelder også for pasienter med hyperplasi med atypi som har barneønske eller er inoperable av andre grunner. For pasienter med atypisk hyperplasi, uten barneønske og som er operable, anbefales det hysterektomi.

10. Bilder og tabeller

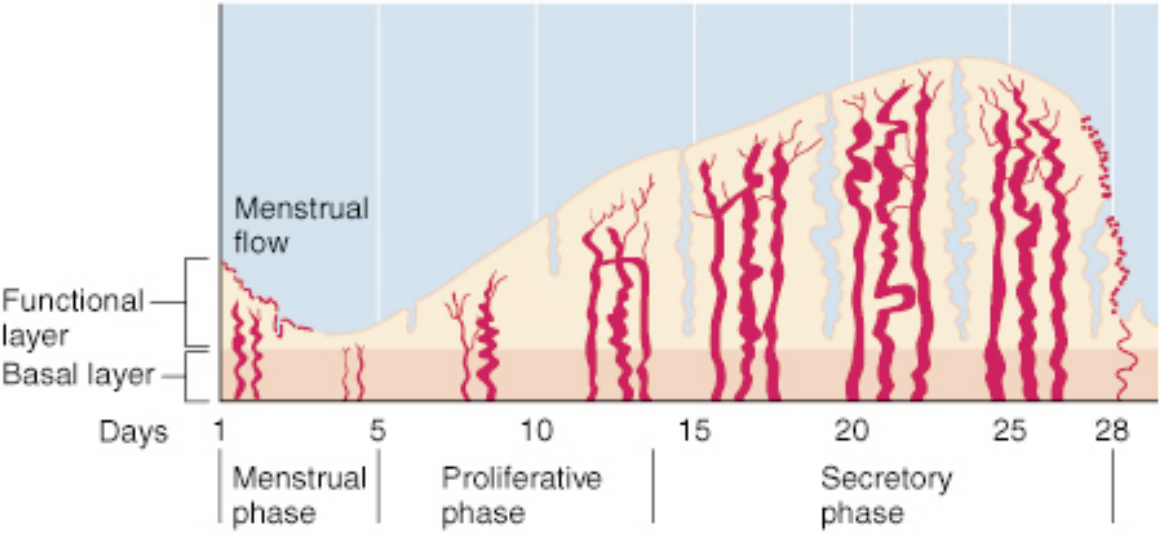
Bilde 1: Omkringliggende organer til uterus (64).



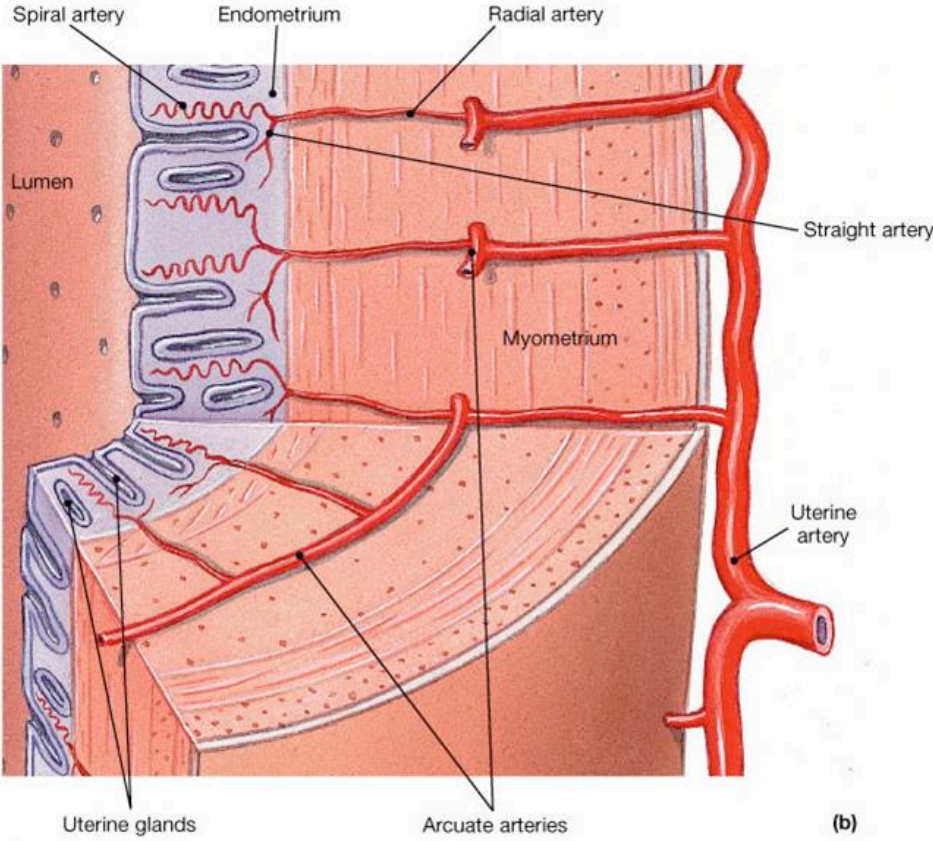
Bilde 2: Histologisk snitt av endometriet (65).



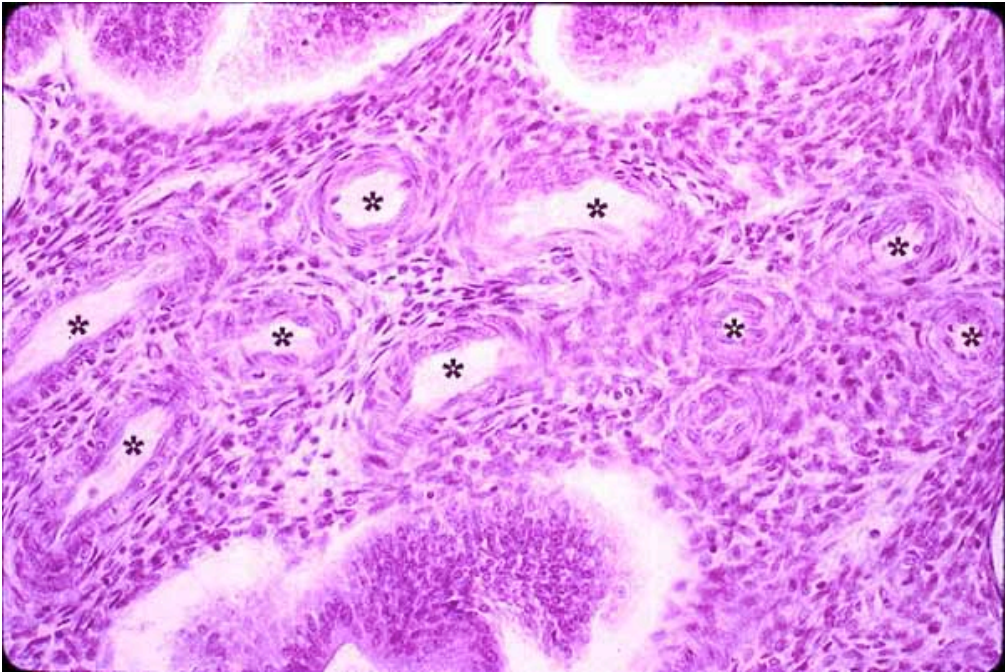
Bilde 3: Endometriets to soner; stratum basale og stratum functionale (66).



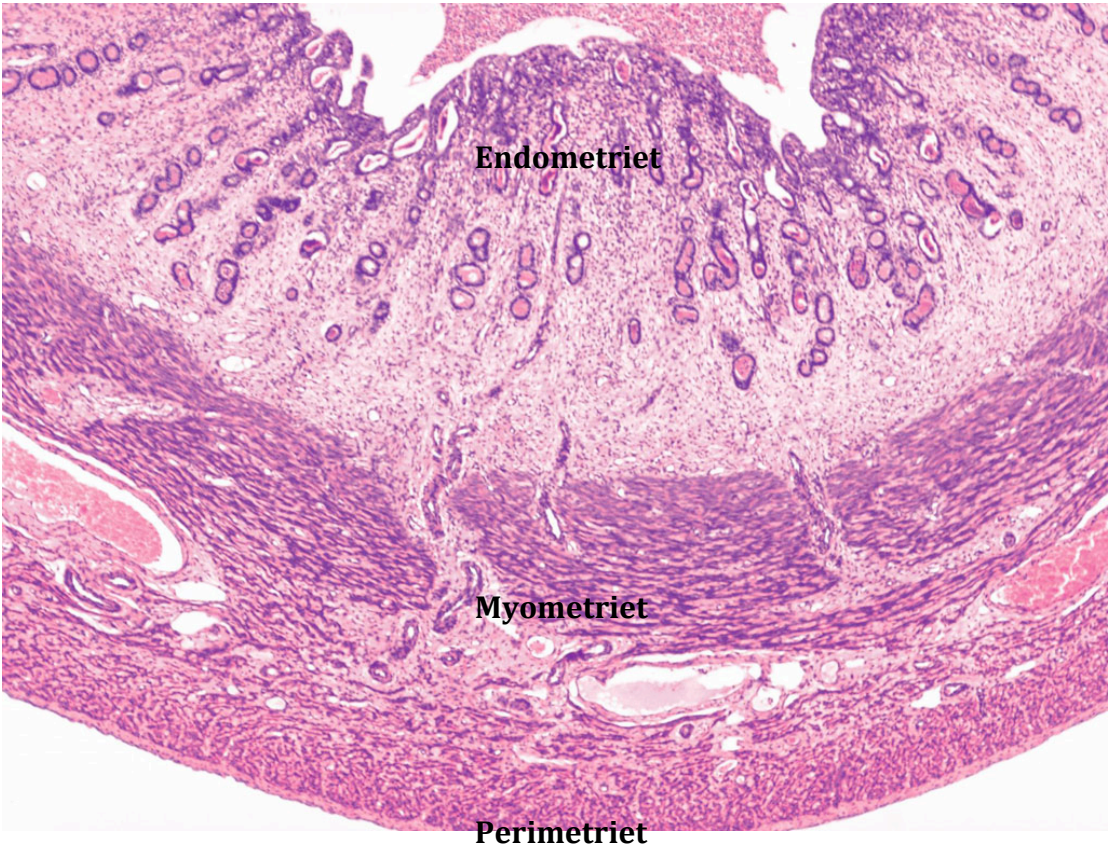
Bilde 4: Uterus sin blodforsyning (67).



Bilde 5: Histologisk snitt av spiralarterier (68).



Bilde 6: Histologisk snitt av myometriet og perimetriet (69).



Figur 1: Stadieninndeling av endometriecancer i henhold til FIGO (44).

Stadium	Beskrivelse
Stadium I	Tumor begrenset til uterus
IA	< 50% invasjon i endometriet
IB	≥ 50% invasjon i endometriet
Stadium II	Tumor infiltrerer det cervikale stroma
Stadium III	Tumorvekst utenfor uterus til det lille bekken eller til retroperitoneale lymfeknuter
IIIA	Tumorinvasjon av serosa eller adnex
IIIB	Metastaser til vagina og/eller parametriet
IIIC	Metastaser til det lille bekken og/eller paraaortale lymfeknuter
IIIC ₁	Metastaser til lymfeknuter i bekkenet
IIIC ₂	Metastaser til paraaortale lymfeknuter
Stadium IV	Tumorinnvekst i blære, tarm eller fjernmetastaser
IVA	Innvekst i blære eller tarm
IVB	Fjernmetastaser inkluderende intraabdominale metastaser og inguinale lymfeknuter

11. Referanser:

1. Krefregisteret. www.krefregisteret.no: Krefregisteret; 2010; Available from: <http://www.krefregisteret.no/no/Registrene/Krefstatistikk/>.
2. Vereide AB. Progestin effects on endometrial growth. In vivo and in vitro studies. Norway: Faculty of Medicine, University of Tromsø, Norway; 2006. 78 p.
3. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-12. Epub 1985/07/15.
4. Orbo A, Arnes M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I, Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecologic oncology*. 2008;111(1):68-73. Epub 2008/08/08.
5. Giuntoli RL, Zacur HA. Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia 2012:[7 p.]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia?source=search_result&search=endometrial+hyperplasia&selectedTitle=2%7E126.
6. Bergsjø P. Anatomi. In: Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim B-I, editors. *Obstetrikk og gynekologi*. 2 ed. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag; 2010. p. 39-50.
7. Geneser F. Reproduktionsorganerne. In: Geneser F, editor. *Histologi - på molekylærbiologisk grunnlag*. 1 ed. Viborg: Munksgaard Danmark; 2008. p. 627-91.
8. Andersen AN, Ernst E. Gynækologisk endokrinologi. In: Ottesen B, Mogensen O, Forman A, editors. *Gynækologi*. 4 ed. København: Munksgaard Danmark; 2011. p. 63-112.
9. Haug E. Reproduksjonsorganenes fysiologi. In: Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim B-I, editors. *Obstetrikk og gynekologi*. 2 ed. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag; 2010. p. 51-66.
10. Nesheim B-I. Klimakteriet. In: Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim B-I, editors. *Obstetrikk og gynekologi*. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag; 2010. p. 381-6.
11. Åbyholm T, Tanbo T, Molne K. Hyperandrogene tilstander. In: Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim B-I, editors. *Obstetrikk og gynekologi*. 2 ed. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag; 2010. p. 299-304.
12. Rose PG. Endometrial carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1996;335(9):640-9. Epub 1996/08/29.
13. Nesheim B-I. Prevensjon. In: Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim B-I, editors. *Obstetrikk og gynekologi*. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag; 2010. p. 363-76.
14. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. The reproductive system. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, editors. *Pharmacology*. 6 ed. England: Churchill Livingstone Elsevier; 2007. p. 445-60.
15. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Cancer chemotherapy. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, editors. *Pharmacology*. 6 ed. England: Churchill Livingstone Elsevier; 2007. p. 718-35.
16. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I, et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(4):318-28. Epub 2011/07/22.
17. Farooqi IS. Genetic, molecular and physiological insights into human obesity. *European journal of clinical investigation*. 2011;41(4):451-5. Epub 2011/03/12.

18. 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):569-78. Epub 2008/02/19.
19. Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH, Steindorf K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et al. Anthropometric factors and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer causes & control : CCC*. 2007;18(4):399-413. Epub 2007/02/14.
20. Ravn P, Andersen M. Adipositas. In: Ottesen B, Mogensen O, Forman A, editors. *Gynækologi*. 4 ed. København: Munksgaard Danmark; 2011. p. 129-34.
21. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(6):1180-9. Epub 2003/03/15.
22. Bjorkholm E, Pettersson F. Granulosa-cell and theca-cell tumors. The clinical picture and long-term outcome for the Radiumhemmet series. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1980;59(4):361-5. Epub 1980/01/01.
23. van Doorn HC, Opmeer BC, Jitze Duk M, Kruitwagen RF, Dijkhuizen FP, Mol BW. The relation between age, time since menopause, and endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2007;17(5):1118-23. Epub 2007/04/12.
24. Ricci E, Moroni S, Parazzini F, Surace M, Benzi G, Salerio B, et al. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2002;12(3):257-60. Epub 2002/06/13.
25. Lambe M, Wigertz A, Garmo H, Walldius G, Jungner I, Hammar N. Impaired glucose metabolism and diabetes and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancer. *Cancer causes & control : CCC*. 2011;22(8):1163-71. Epub 2011/06/21.
26. Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2006;125(2):259-64. Epub 2005/10/26.
27. Gerdes A-M. Onkogenetik. In: Ottesen B, Mogensen O, Forman A, editors. *Gynækologi*. 4 ed. København: Munksgaard Danmark; 2011. p. 329-38.
28. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(11):924-30. Epub 2000/06/08.
29. Koul A, Willen R, Bendahl PO, Nilbert M, Borg A. Distinct sets of gene alterations in endometrial carcinoma implicate alternate modes of tumorigenesis. *Cancer*. 2002;94(9):2369-79. Epub 2002/05/17.
30. Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's Pathology of the female genital tract*. 5 ed. USA: Springer; 2001. p. 467-500.
31. Pickar JH. The endometrium--from estrogens alone to TSECs. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2009;12(6):463-77. Epub 2009/11/13.
32. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006;106(4):812-9. Epub 2006/01/10.

33. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecologic oncology*. 2000;76(3):287-90. Epub 2000/02/24.
34. Baak JP, Nauta JJ, Wisse-Brekelmans EC, Bezemer PD. Architectural and nuclear morphometrical features together are more important prognosticators in endometrial hyperplasias than nuclear morphometrical features alone. *The Journal of pathology*. 1988;154(4):335-41. Epub 1988/04/01.
35. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Muller-Holzner E, 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. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23(9):1102-8. Epub 1999/09/09.
36. Hagen B, Augensen K, Kirschner R. Veiledere i gynekologisk onkologi 2009 21. mars 2013]:[16 p.]. Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/veiledere-i-gynekologisk-onkologi-2009/>.
37. Ausems EW, van der Kamp JK, Baak JP. Nuclear morphometry in the determination of the prognosis of marked atypical endometrial hyperplasia. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1985;4(3):180-5. Epub 1985/01/01.
38. Orbo A, Baak JP. [Computer-based morphometric image analysis of endometrial hyperplasia]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2000;120(4):496-9. Epub 2000/06/02. Databasert morfometrisk bildeanalyse ved endometriehyperplasi.
39. Baak JP, Orbo A, van Diest PJ, Jiwa M, de Bruin P, Broeckaert M, et al. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(7):930-5. Epub 2001/06/23.
40. 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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;174(5):1518-21. Epub 1996/05/01.
41. Orbo A, Baak JP, Kleivan I, Lysne S, Prytz PS, Broeckaert MA, et al. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway. *Journal of clinical pathology*. 2000;53(9):697-703. Epub 2000/10/21.
42. Lacey JV, Jr., Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(5):788-92. Epub 2010/01/13.
43. Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial Carcinoma. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's Pathology of the female genital tract*. 5 ed. USA: Springer; 2001. p. 501-50.
44. Mogensen O, Høgdall CK. Gynækologiske tumorer. In: Ottesen B, Mogensen O, Forman A, editors. *Gynækologi*. København: Munksgaard Danmark; 2011. p. 281-328.
45. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(2):401-8. Epub 2003/02/20.

46. Winkler B, Alvarez S, Richart RM, Crum CP. Pitfalls in the diagnosis of endometrial neoplasia. *Obstetrics and gynecology*. 1984;64(2):185-94. Epub 1984/08/01.
47. Giuntoli RL, Zacur HA. Management of endometrial hyperplasia 2012. Available from: http://www.uptodate.com/contents/management-of-endometrial-hyperplasia?source=search_result&search=endometrial+hyperplasia&selectedTitle=1%7E126.
48. Ørbo A. Ny metode for identifisering og klassifisering av forstadier til livmorkreft. *BestPractice*. 2011:22-6.
49. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clinical endocrinology*. 1982;17(6):529-36. Epub 1982/12/01.
50. 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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(6):547 e1-10. Epub 2010/10/12.
51. Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989;160(1):126-31. Epub 1989/01/01.
52. Gal D. Hormonal therapy for lesions of the endometrium. *Seminars in oncology*. 1986;13(4 Suppl 4):33-6. Epub 1986/12/01.
53. Lindahl B, Alm P, Ferno M, Norgren A. Endometrial hyperplasia: a prospective randomized study of histopathology, tissue steroid receptors and plasma steroids after abrasio, with or without high dose gestagen treatment. *Anticancer research*. 1990;10(3):725-30. Epub 1990/05/01.
54. Lindahl B, Willen R. Endometrial hyperplasia. Clinico-pathological considerations of a prospective randomised study after abrasio only or high-dose gestagen treatment. Results of 2 years follow-up of 292 patients. *Anticancer research*. 1991;11(1):403-6. Epub 1991/01/01.
55. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstetrics and gynecology*. 1997;90(3):434-40. Epub 1997/09/01.
56. Casper RF. Regulation of estrogen/progestogen receptors in the endometrium. *International journal of fertility and menopausal studies*. 1996;41(1):16-21. Epub 1996/01/01.
57. Gambrell RD, Jr. Progestogens in estrogen-replacement therapy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1995;38(4):890-901. Epub 1995/12/01.
58. Bese T, Vural A, Ozturk M, Dagistanli F, Demirkiran F, Tuncdemir M, et al. The effect of long-term use of progesterone therapy on proliferation and apoptosis in simple endometrial hyperplasia without atypia. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2006;16(2):809-13. Epub 2006/05/10.
59. Felleskatalogen. Mirena; Bayer Oy, Antikonsepsjonsmiddel. 2013; Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/mirena-bayer-oy-561575>.
60. Wan YL, Holland C. The efficacy of levonorgestrel intrauterine systems for endometrial protection: a systematic review. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2011;14(6):622-32. Epub 2011/10/25.
61. Vereide AB, Arnes M, Straume B, Maltau JM, Orbo A. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study

- comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecologic oncology*. 2003;91(3):526-33. Epub 2003/12/17.
62. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987;60(8 Suppl):2035-41. Epub 1987/10/15.
63. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(4):693-9. Epub 2005/10/04.
64. Adam. Reproductive system. 2001; Available from: http://www.pennmedicine.org/health_info/body_guide/reftext/images/uterus_parts.jpg.
65. Vetmed. Histology - female reproductive system. Available from: http://www.vetmed.vt.edu/education/curriculum/vm8304/lab_companion/histopath/vm8054/labs/Lab28/IMAGES/FEML20.JPG.
66. Thompson. Uterin cycle. 2001; Available from: <http://apbrwww5.apsu.edu/thompsonj/Anatomy%20&%20Physiology/2020/2020%20Exam%20Reviews/Exam%205/uterine.cycles.fig.28.22d.jpg>.
67. college Ac. Reproductive system. Available from: <http://www.austincc.edu/apreview/NursingPics/ReproPics/Picture33.jpg>.
68. Photobucket. Uterus spiral arteries. Available from: <http://s27.photobucket.com/user/lovesthesunset/media/anatomy%20and%20physiology/uterusspiralarteries.jpg.html>.
69. Medcell. Histology. Available from: http://medcell.med.yale.edu/histology/female_reproductive_system_lab/images/uterus.jpg.