

Titel

Udredning og behandling af postmenopausal blødning, samt tidsfrister i henhold til Sundhedsstyrelsens pakkeforløb for livmoderkræft.

Forfattere:

Sofie Leisby Antonsen
Gitte Bennich
Eva Dreisler
Eva Glud
Laura Hauerberg
Henriette Jensen
Gitte Ørtoft Lykkegård
Inger-Maria Pedersen
Lars Poulsen
Lian Ulrich

Tovholder-Korrespondance:

eva.glud@dadlnet.dk

Status:

Første udkast: Juni 2010
Diskuteret på Hindsgavl dato: 17 sept.2010
Korrigeret udkast dato: 1.juni 2011
Endelig guideline dato:
Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side 2
Afgrænsning, litteratur søgningsmetode og kommentar til appendix:	side 3
1. Udredning af postmenopausal blødning iht. Sundhedsstyrelsens kræftpakkeforløb for livmoderkræft:	side 5
2. Anvendelse af cervixdiagnostik ved udredning af postmenopausal blødning:	side 7
3. Udredning af postmenopausal blødning ved endometrium ≤ 4 mm med vaginal ultralyd:	side 10
4. Udredning af postmenopausal blødning med ultralyd	side 14
5. Udredning af postmenopausal blødning med endometriesug, abrasio og hysteroskopi	side 22
6. Risiko for spredning af maligne celler ved udredning af postmenopausal blødning med hysteroskopi	side 31
7. Behandling af postmenopausal endometriehyperplasi uden atypi	side 38

Appendiks [Flow-chart for udredning af postmenopausal blødning.](#)

Indledning:

Baggrund:

I henhold til indførelse af Sundhedsstyrelsens kræftpakkeforløb august 2008, samt nye retningslinjer for behandling af atypisk hyperplasi og endometrie-cancer i henhold til DGCG, ønskes der en revidering af Guidelines fra 2003 vedrørende udredning af postmenopausal blødning hos kvinder som ikke får HRT, samt behandling af endometriehyperplasi.

I henhold til ny evidens, ønskes ligeledes en revidering af eksisterende flow-chart for udredning af postmenopausal blødning.

Nærværende dokument skal ses som en overbygning på DSOG's "Blødningsguidelines fra 2003", som fortsat er gældende. Revideret flow-chart foreligger som appendix og erstatter tidligere flow-chart fra 2003 guidelinen .

Hvert kapitel er bygget op som svar på en kliniske problemstilling, med heraf evidensbaserede rekkommendationer.

Blødning efter menopause (PMB) er hyppigt forekommende blandt danske kvinder, idet 11 % (95% CI 7-15%) oplever vaginalblødning i op til 3 år efter menopause, hvoraf 50% forekommer indenfor 24 måneder efter menopause (1.), og 10-15% af kvinder med PMB vil have endometrie-cancer (2, 3). Der forefindes ikke fælles internationale guidelines for udredning af PMB med henblik på at udelukke endometrie-cancer, men flere udrednings algoritmer er foreslået, hvor den diagnostiske sikkerhed optimeres ved brug af såvel transvaginal ultralyd, endometrie-histologi, vandscanning, hysteroskopi og abrasio (4, 5,6,7). Endvidere er foreslået at den diagnostiske strategi ved postmenopausal blødning kan gøres kost-effektiv ved at medtage kendte risikofaktorer for endometrie-cancer, så som alder, BMI, diabetes, antal fødsler og hypertension. (8)

Definitioner:

PMB= Post menopausal blødning : vaginal blødning > 1 år efter menopause

EH= Endometrie hyperplasi

CH= Kompleks hyperplasi

AH= Atypisk Hyperplasi

HT= Hormonal Therapy

Skarpt afgrænset endometrium : den endometrielle-myometrielle zone (EMZ) er ubrudt.

Afgrænsning af emnet:

Guidelinen omhandler udredning og behandling af kvinder med postmenopausal blødning fra uterus, simpel hyperplasi samt kompleks hyperplasi uden atypi.

Guidelinen omfatter *ikke* kvinder; i HT-behandling, i Tamoxifenbehandling, med kendt ovariepatologi, med overvejende mistanke om cancer cervicis uteri ved GU, med asymptomatisk endometrium > 5 mm, med kompleks atypi, eller cancer corporis uteri.

Der forudsættes at egen læge har udelukket blødning fra tumor på cervix, blære eller tarm, inden kvinden henvises til gynækologisk speciallæge med henblik på videre udredning, i henhold til Sundhedsstyrelsens Kræftpakkeforløb for livmoderkræft. Se :

http://www.sst.dk/publ/Publ2009/SUPL/Pakke_kraeft/Kraeft_livmoder_okt09.pdf

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 01.06.2010

Der er søgt i Pubmed i henhold til de i de enkelte afsnit anførte søgeord.

Kommentar til appendix:

Efter afsluttet litteratursøgning blev der i juli 2010 publiceret et systematisk review og metaanalyse vedrørende måling af endometriets bredde ved vaginal ultralyd hos kvinder med PMB, og risiko for endometriecancer (9).

Undersøgelsens resultater blev fremlagt ved Hindsgavl Årsmødet d.17.9.2010.

Undersøgelsen anbefaler at man sænker cut-off værdien til ≤ 3 mm.

I nedenstående tabel ses cut-off værdier iht. sensitivitet og specifitet.

Cut-off level	Sensitivitet (sandt positive)	Specifitet (sandt negative)
≤ 3 mm	98%	35%
≤ 4 mm	95%	47%
≤ 5 mm	90%	54%

Ref.:Timmermans et. al., 2010 (9)

Tabellen viser sensitivitet og specifitet for de forskellige cut-off værdier fra den seneste og metodologisk bedst udførte meta-analyse af Timmermans fra 2010. På mødet blev det fremlagt at udredningen af PMB går ud på at udelukke endometriecancer, og det derfor ville være ideelt med en metode med 100 % sensitivitet. Konsekvensen af falsk negative resultater er dog mere vidtrækkende end konsekvensen af falsk positive resultater når man "blot" udfører

endometriebiopsi, hvorimod konsekvensen ville være, flere falsk positive eller "unødvendige" hysteroskopier, hvis vi som anbefalet i den seneste meta-analyse (9) sænkede cut-off værdien til 3mm. Det blev således besluttet at anbefale; at det nuværende cut-off niveau på ≤ 4 mm fastholdes.

Referencer:

- (1). Astrup K, Olivarius Nde F. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Feb;83(2):203-7.
- (2). Breijer MC, Timmermans A, van Doorn HC, Mol BW, Opmeer BC. Diagnostic strategies for postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol Int.* 2010;2010:850812. Epub 2010 Feb 4.
- (3). Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA.* 2002 Oct 2;288(13):1610-21. Review.
- (4.) Epstein E, Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004 Feb;18(1):125-43. Review.
- (5.) Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A, Gupta JK, Khan KS. Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. *BJOG.* 2006 May;113(5):502-10.
- (6.) Williams SC, Lopez C, Yoong A, McHugo JM. Developing a robust and efficient pathway for the referral and investigation of women with post-menopausal bleeding using a cut-off of $<$ or $= 4$ mm for normal thickness. *Br J Radiol.* 2007 Sep;80(957):719-23.
- (7.) Bachmann LM, ter Riet G, Clark TJ, Gupta JK, Khan KS. Probability analysis for diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding: an approach for a rational diagnostic workup. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 Jun;82(6):564-9.
- (8.) Opmeer BC, van Doorn HC, Heintz AP, Burger CW, Bossuyt PM, Mol BW. Improving the existing diagnostic strategy by accounting for characteristics of the women in the diagnostic work up for postmenopausal bleeding. *BJOG.* 2007 Jan;114(1):51-8.
- (9.) Timmermans A., Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial Thickness Measurement for Detecting Endometrial Cancer in Women With Postmenopausal Bleeding. *A Systematic Review and Meta-analysis.* *Obstet Gynecol* 2010;116:160-7.

1.

Udredning af postmenopausal blødning iht. Sundhedsstyrelsens kræftpakkeforløb for livmoderkræft.

Forfattere:

Forfattere:Henriette Jensen

Referent: Sofie Leisby Antonsen

Her beskrives i resume´ det standardpatientforløb som bør tilstræbes, men afvigelser herfra kan forekomme pga. individuelle faktorer. Der henvises i øvrigt til:

http://www.sst.dk/publ/Publ2009/SUPL/Pakke_kraeft/Kraeft_livmoder_okt09.pdf

I følge Sundhedsstyrelsen (SST) skal en kvinde der henvender sig med postmenopausal blødning undersøges samme dag eller senest dagen efter henvendelsen. Dagene er angivet som hverdage.

Undersøgelsen vil primært finde sted hos egen læge og skal indeholde:

- Anamnese,
- gynækologisk undersøgelse,
- palpation af abdomen,
- udelukkelse af blødning fra vagina, cervix, blære og tarm.

Såfremt egen læge efter den primære undersøgelse ikke har fundet benign årsag til blødningen, er der begrundet mistanke om Cancer corpus uteri og kvinden skal indgå i et pakkeforløb. Kvinden skal af egen læge informeres om dette og henvisning sendes samme dag til specialafdeling på hospital eller til praktiserende gynækolog.

Hospital eller praktiserende gynækolog skal have indkaldt kvinden til yderligere undersøgelse og udredning senest 3 hverdage efter henvisningen er modtaget. Udredningen skal indeholde følgende:

- Gynækologisk undersøgelse.
- Palpation af abdomen.
- Vaginal ultralyd.
- Endometriediagnostik foretages ved endometrietykkelse > 4 mm eller uskarpt afgrænset endometrium.
- Præparatet sendes til hastemikroskopi samme dag.

Hastemikroskopien må højst tage 4 hverdage og det efterfølgende svar til kvinden højst 1 hverdag. Der aftales på forhånd om svaret kan gives pr. telefon.

Ved diagnoserne *atypisk* hyperplasi af simpel eller kompleks type (DD070) samt neoplasma malignum uteri (DC549, DC559) underrettes patienten samme dag, som beskrivelsen fra patologisk institut modtages.

Viderehenvisning til specialafdeling foretages samme dag eller dagen efter iht. DGCG-guidelines.

Ansvar for viderehenvisning: Patolog til speciallæge i gynækologi.
Hvis der henvises til et andet hospital, er henvisende gynækologisk speciallæge ansvarlig for, at alle undersøgelsesresultater inkl. røntgen af thorax medsendes, og at de histologiske præparater fremsendes til hospitalets afdeling for patologisk anatomi, samtidig med henvisningen med henblik på revision.

Skematisk oversigt over pakkeforløb for udredning af PMB			
	Hverdage	Samlet antal hverdage	Ansvar
Fra første henvendelse hos egen læge, til undersøgelse hos egen læge	1	1	Egen læge
Fra henvisning modtages på specialafdeling, eller hos speciallægepraksis, til udredning påbegyndes	3	4	Gynækolog
Hastemikroskopi	4	8	Patolog
Svar til patienten og videre afsendelse af papirer til relevant behandlings-afdeling	1	9	Gynækolog

2.

Anvendelse af cervix diagnostik ved udredning af postmenopausal blødning

Forfattere:

Forfatter: Inger Maria Petersen
Referent: Lian Ulrich

Problemstilling

Skal der tages smear i udredningen af postmenopausal blødning?

Resumé af evidens:

- Hos 1-2 % af kvinder med postmenopausal blødning stammer denne fra en cervix cancer. Hyppigheden af cervixpatologi er højere ved smalt endometrium (2a)
- Cervixcytologi har ikke tilstrækkelig diagnostisk sensitivitet til at kunne bruges som screening for endometriecancer – men i tillæg til transvaginal ultralydsscanning øges muligheden for at diagnosticere tidlige endometriecancere hos kvinder med midlinje-ekko under 5 mm, hvor endometriehistologi udelades. (2b)
- Væskebaseret cytologi er bedre end konventionel cytologi til diagnosticering af anden endometriepatologi end cancer (1b)
- Da cervix screening i Danmark ophører ved 65 år, vil kvinder med postmenopausal blødning ofte ikke have fået foretaget screening indenfor de 3 foregående år.

Kliniske rekommandationer:

Der skal gøres cervix-diagnostik i forbindelse med udredningen af PMB., og hvis muligt HPV test.

B

Baggrund:

Der findes kun få prospektive undersøgelser til belysning af emnet,

For at kunne anvende undersøgelsen må man ud over videnskabelig kvalitet forudsætte, at befolkningsgrundlaget er sammenligneligt med det danske, altså har haft screening for cervix forandringer gennem en årrække.

Ebstein et al. (1) finder i en retrospektiv gennemgang af alle kvinder (n=332) med PMB og endometrium <4,4mm, der blev undersøgt på Gyn/Obs afdelingen Malmø universitets hospital, i perioden 1992 til 2002, at 5 (1,5%) havde cervix cancer. Der blev foretaget prospektiv follow-up til 2005 og der fandtes yderligere 2 tilfælde med cervix cancer.

I alt 1,8% havde cervix cancer. Risikoen for cervix cancer er formentlig højere hos kvinder med PMB og smalt endometrium, da blødningskilden sjældnere vil findes i endometriet. (3).

Gredmark et al. (2) finder i en svensk prospektiv undersøgelse fra 1995 at ud af 451 kvinder med PMB hvor alle fik taget smear, havde 2% cervix dysplasi, 1 % havde planocellulært carcinom i cervix. 7% var uegnede. (2b).

Karlsson et al. (3) finder i en undersøgelse om transvag. ultralydscan. (TVU) i stedet for endometriebiopsi, at TVU ikke kan anvendes til at diagnosticere dysplasi og carcinomer i cervix, hvorfor smear er nødvendig hvis man i tilfælde af PMB med endometrium <4mm kun laver TVU. (2b).

Chin-Hsing (4) gennemgår 7059 smear resultater for at finde årsagen til at en del smear er uegnede. Alle smear er undersøgt fra marts 2006 til august 2006 i et medical care center. Årsag til uegnet smear: 252(4,5%) for få celler, 241(4,1%), blødning 5, infektion 5, dårlig fixering 1. (2b)

van Doorn et al (5) undersøgte prospektivt 543 kvinder med postmenopausal blødning og fandt (præ) cancerøse forandringer hos 64 (11,7%). De inddelte

cervix cytologi både i henhold til Papanicolaou klassifikation og et hollandsk kodesystem, og fandt at Pap smear som tillæg til vaginal ultralydsscanning øger chancen for at finde de meget tidlige endometrie cancerer med endometrie-ekko under 5 mm. (2b)

Miljkovic et al (6) undersøgte 62 kvinder med postmenopausal blødning hvoraf 29 (46,8%) havde cancer med endometriecytologi i sammenligning med Pap smear og fraktioneret abrasio. De 25 havde endometriecancer, 2 præmaligne forandringer i endometriet og 4 havde cervixcancer. Pap smear diagnosticerede korrekt endometriecancer hos 13 af de 25 og alle 4 tilfælde af cervixcancer. Endometriecytologi var ikke bedre end Pap smear, mens fraktioneret abrasio resulterede i korrekt diagnose hos 21 af 25 med endometriecancer og alle med cervix cancer. (2b)

Patel et al (7) sammenlignede væskebaseret cytologi (LBC) (n=130 352 prøver) og konventionelle Pap smears (409495 prøver) og fandt samme forekomst af endometriecancer diagnoser (hvh 0,015% og 0,014%) ved begge undersøgelser, men signifikant ($p < 0,001$) flere med atypiske endometrieceller ved LBC og konkluderede at LBC øger chancen for at identificere endometriepatologi ved screening af asymptomatiske postmenopausale kvinder. (3)

Gerbaldo et al (8) undersøgte 216 tilfælde af cervixslimhinde fundet i 684 endometrie undersøgelser i forbindelse med hysteroskopi for postmenopausal blødning hos kvinder med negativ Pap smear indenfor de sidste 3 år og fandt cervixpatologi hos 19,9%, heraf 8,3% med CIN. (2b)

Referencer:

1. Epstein E, Jamei B, Lindqvist PG. High risk of cervical pathology among women with postmenopausal bleeding and endometrium ≤ 4.4 mm: long-term follow-up results. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(11):1368-74.
2. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995 Feb;102(2):133-6.
3. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 May;172(5):1488-94.
4. Lu Chin-Hsing, Chang CC, Chang MC, Chen SJ, Jan YJ, Fu TF, Ho ES. Clinical parameters associated with unsatisfactory specimens of conventional cervical smears. *Diagn Cytopathol.* 2010 Jan 20. [Epub ahead of print]

5. van Doorn HC, Opmeer BC, Kooi GS, Ewing-Graham PC, Kruitwagen RF, Mol BW. Value of cervical cytology in diagnosing endometrial carcinoma in women with postmenopausal bleeding. *Acta Cytol.* 2009; 53(3):277-82.
6. Miodrag Milojkovic, Sinisa Sijanovic. Assessment of reliability endometrial brush cytology in detection etiology of late postmenopausal bleedings. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269:259–262
7. Patel C., Ullal A, Roberts M, Brady J, Birch P, Bulmer JN and Wadehra V Endometrial carcinoma detected with SurePath liquid-based cervical cytology: comparison with conventional cytology. *Cytopathology* 2009, 20, 380–387
8. Gerbaldo D, Cristoforoni P, Leone M, Casciaro L, Baracchin P, Fulcheri E The incidental finding of abnormal cervical histology in postmenopausal patients. *Maturitas* 21 (1995) 115-120

3.

Udredning af postmenopausal blødning ved endometrium ≤ 4 mm med vaginal ultralyd

Forfattere:

Forfatter: Lars Grønlund Poulsen
Referent: Inger Maria Pedersen

Indledning:

Baggrund: For kvinder med PMB og endometrie ≤ 4 mm gør der sig særlige forhold gældende. For de fleste kvinder i denne gruppe er blødningsårsagen ikke malign sygdom. Spørgsmålet er hvornår og hos hvem der skal foretages yderligere diagnostik for at finde de få tilfælde hvor blødningen skyldes cancer i enten cervix eller endometrie.

Definitioner:

TVU= transvaginal ultralyd

Afgrænsning af emnet:

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 28.4.2010

Pubmed, søgeord: postmenopausal bleeding, endometrial cancer, rebleeding, hysteroscopy, cervical cancer.
Kun publikationer på engelsk og dansk er medtaget.

Resume af evidens

- Risikoen for endometrie-cancer ved PMB og endometrium ≤ 4 mm er lav (0.1-1%). (2a)
- Indenfor en periode på 6 måneder er endometrietilvækst en bedre prædikator for endometriesygdom end reblødning. (1b)
- Hos ca. 1 % stammer PMB fra cervix cancer. (2a)
- Uregelmæssigt endometrium ≤ 4 mm kan tyde på endometriesygdom. (2b)

Kliniske anbefalinger:

Kvinder med PMB og endometrium ≤ 4 mm skal have foretaget cervix diagnostik	B
Kvinder med PMB og endometrium ≤ 4 mm kan kontrolleres med UL efter 6-12 mdr. og afsluttes ved uændrede forhold	B
Der er ikke indikation for endometriebiopsi ved første gangs PMB og skarpt afgrænset endometrium ≤ 4 mm	A
Kvinder med reblødning bør følges op med UL og kan evt. få foretaget endometriebiopsi eller hysteroskopi (se flow-chart)	B
Kvinder med reblødning og endometrievækst til ≥ 5 mm skal have foretaget endometriediagnostik	A

Problemstilling og baggrundsevidens.

Er det sikkert at undlade endometrie-histologi hos kvinder med endometrium < 4 mm ?

Bindman et al viste i en metaanalyse fra 1998, at risikoen for endometrie-cancer hos en kvinde med PMB er 0,1%-1% ved endometrie ≤ 4 mm afhængigt af evt. hormonsubstitution(1). Ved ikke at foretage yderligere endometriediagnostik på denne gruppe overses 4% (95% CI, 2-6%) af endometrie-cancer(1). Dette er i overensstemmelse med resultater fra et Skandinavisk studie hvor der indgik 261 kvinder hvoraf 163 kvinder havde et endometrium ≤ 4 mm og af disse fandt de 1

tilfælde af endometrie cancer (0,6%) (2). I et andet Skandinavisk studie af 1068 kvinder med PMB fandt man at 5,5% havde benign endometriepatologi og et endometrium ≤ 4 mm, der blev ikke fundet maligne forandringer hos nogen af kvinderne med endometrium ≤ 4 mm(7). Detektionen af endometrie cancer i denne population er dog afhængig af prøvemethodens nøjagtighed. Således er det for Pipelle® vist, at risikoen for at overse en cancer er større jo mindre udbredelsen af canceren er.(3) Goldstein laver i et review en metaanalyse af 5 studier. Her findes 3 tilfælde af endometrie cancer ud af 2752 kvinder med PMB og endometrium ≤ 4 mm svarende til 1 ud af 917(4).

Skal kvinder med PMB og endometrium ≤ 4 mm have foretaget follow-up?

I et prospektiv studie af 361 kvinder med PMB havde 163 endometrie ≤ 4 mm. Disse 163 kvinder blev fulgt op efter 4 og 12 mdr med TVU. Ved reblødning eller endometrievækst blev der foretaget endometriebiopsi. Inden den planlagte 4 måneders kontrol fik 6 kvinder foretaget biopsi grundet reblødning. En kvinde havde en polyp og endometrie målede 9 mm, de øvrige havde atrofi. I perioden fra 4 til 12 mdr. blev der foretaget tre biopsier grundet reblødningsepisoder. En havde en polyp, en havde simpel hyperplasi og en havde atrofi. De 2 første tilfælde havde begge øget endometrietykkelse i forhold til 4 mdr. kontrol på hhv 9 mm og 5 mm(2).

Skal re-blødning medføre endometrie diagnostik ?

I et studie af Epstein og Valentin (12) blev i alt 106 kvinder med PMB og endometrium ≤ 4 mm randomiseret til enten D&C eller TVU, 48 kvinder indgik i hver gruppe. De blev fulgt over 12 mdr og efterfølgende blev journaler og cancerregistrer gennemgået med follow-up tid på 2½-5 år . Hos kvinder med reblødning og endometrie ≤ 4 mm blev der ikke fundet tilfælde af endometriepatologi i nogen af grupperne. Hos kvinder der udover reblødning tillige havde endometrievækst ≥ 5 mm fandt de 2 tilfælde af endometrie hyperplasi i UL gruppen. Der var dog flere komplikationer i UL-gruppen (56% vs 31%) i form af reblødning og endometrievækst. Det er ikke muligt fra de foreliggende studier at bestemme den optimale opfølgningstid, men i Epsteins studie blev 7/10 med endometrievækst fundet før 6 mdr.

Et Hollandsk studie af Van Doorn undersøger risikoen for reblødning efter primær postmenopausal blødning og endometrium ≤ 4 mm. Ud af i alt 607 pt. med PMB havde 249 pt. et endometrium ≤ 4 mm. 25 af disse (10% 95%CI(6,6% til 14%)) fik reblødning efter en median follow-up til på 49 uger (9-186 uger). 3 af disse havde cancer, to endometrie cancer og en malignt melanom. Tykkelsen af endometriet ved tidspunkt for reblødning er ikke angivet(10).

Sheikh et al(6) undersøgte i et studie af 207 kvinder med PMB sammenhængen imellem uregelmæssig ekkogenicitet og histopatologisk diagnose. Tre kvinder(1.5%?) havde endometrie cancer og endometrium ≤ 5 mm. Hos disse blev der fundet ultrasoniske uregelmæssigheder. Hos 10/11 med endometrie cancer og endometrie ≥ 6 mm blev der ligeledes fundet ultrasoniske forandringer.

I et svensk studie af Karlsson(7) fandt man 9 tilfælde af cervixcancer ud af 1168 kvinder med PMB svarende til 0,8% og i et andet ligeledes svensk studie af Gredmark(13) var incidensen 1,8%. Prævalencen af cervix cancer i Asiatisk population med PMB på 5-13% (8,9).

I et andet retrospektivt svensk studie af Epstein finder de 5 tilfælde af cervix cancer og 3 tilfælde af endometrie cancer udaf 332 kvinder med PMB og endometrium $\leq 4,4$ mm.(11)

Referencer:

- (1) Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer. JAMA 1998;20(17):1510-17
- (2) Gull B, Carlsson SÅ, Karlsson B, Ylitalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal ultrasound of the endometrium in women with postmenopausal. Am J Obstet Gynecol 2000;182:509-15.
- (3) Guido RS, Kanbour Shakir A, Rulin MC, Chrisopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in detection of endometrial cancer. Journal of Reproductive Medicine. 1995; 40:553-555
- (4) Goldstein SR. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. Am J Obstet Gynecol 2009 Jul;201(1):5-11
- (5) Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Transvaginal sonography, saline contrast sonography and hysteroscopy for the investigation of women with postmenopausal bleeding and endometrium > 5mm. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:499-504
- (6) Sheikh M, Sukhpal S, Khurana A, Al-yatma M. Alteration of sonographic texture of the endometrium in postmenopausal bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:1006-10
- (7) Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding- a Nordic multicenter study. Am J obstet Gynecol 1995;172:1488-94

(8) Lee WH, Tan KH, Lee YW. The aetiology of postmenopausal bleeding-a study of 163 consecutive cases in Singapore. Singapore Medical Journal 1995;36:164-168

(9) Lin HH, Wu MY, Shyu MK et al. Clinical study of 381 postmenopausal bleeding patients. Journal of the Formosan Medical Association 1993;92:241-244

(10) Van Doorn HC, Timmermans A, Opmeer BC, Kruitwagen RFMP et al. What is the recurrence rate of postmenopausal bleeding in women who have a thin endometrium during first episode of PMB. Acta obstet gynecol scand 2008; 87:89-93

(11) Epstein E, Jamei B, Lindqvist PG. High risk of cervical pathology among women with postmenopausal bleeding and endometrium $\leq 4,4$ mm. Acta obstet gynecol scand 2006;85(11):1368-74.

(12) Epstein E, Valentin L. Rebleeding and endometrial growth in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness < 5 mm managed by dilatation and curettage or ultrasound follow-up: a randomized controlled study. Ultrasound obstet Gynecol;2001; 18:499-504

(13) Gredmark T, Kvint S, Havel G, Matsson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. British Jour Obstet Gynecol. 1995;102:133-36

4.

Udredning af postmenopausal blødning med ultralyd

Forfattere:

Gitte Bennich, Eva Dreisler, Laura Hauerberg,
Referent: do

Afgrænsning af emnet

Udredning med ultralyd behandles i denne guideline, nyere modaliteter (f.eks. MR) behandles ikke.

Litteratur søgningsmetode:

Pubmed blev søgt med søgeordene: endometrial biopsi, ultrasonography AND postmenopausal bleeding, saline contrast sonohysterography, Pipelle, Vabra, 3D-ultrasonography, 3-D-sonohysterography-

Litteratur søgning afsluttet dato: Juni 2010

Definitioner

OHS: office hysteroskopi dvs. "minihysteroskopi"

SIS: saline infusion sonohysterography dvs. vandscanning

Skarpt afgrænset endometrium = den endometrielle-myometrielle zone (EMZ) er ubrudt.

TVUL: transvaginal ultralydsscanning

Kliniske problemstillinger

- Hvornår skal der udføres vandscanning og hvornår kan der nøjes med UL?
- Hvad er evidensen for en cut-off værdi på 5 mm endometrium ved udredning af PMB ved UL?
- Er endosug tilstrækkelig udredning ved endometrium ≥ 5 mm ?
- Hvordan skelnes mellem fokale og ikke-fokale processer?
- Giver kombinationen af vandscanning og endosug øget diagnostisk sikkerhed ?
- Øger udredning med 3D-UL ved PMB den diagnostiske sikkerhed ?

Resume af evidens

- Ved et velafgrænset endometrium under 5 mm kan der ved PMB afstås fra yderligere endometriediagnostik (2a)
- I metaanalyser findes en cut-off værdi på 5 mm sikker, men der vil overses 1/917 (0,1%)cancere (2b)

- Til differentiering mellem fokale og ikke-fokale processer er vandscanning nødvendigt, (hvor minihysteroskopi er tilgængelig er dette også egnet).(2a)
- Endosug er egnet ved ikke-fokalt voksende processer.(2b)
- Vandscanning kombineret med fokuseret endometriesug ved fokal proces kan øge den diagnostiske sikkerhed, ifht blindt endometriesug (2b)
- Vandscanning er billigere og mindre smertefuldt sammenlignet med diagnostisk hysteroskopi (2b)
- Vandscanning kan ikke gennemføres hos 12-20% af postmenopausale kvinder (2b)
- Der er ikke aktuelt evidens for at 3D-UL øger den diagnostiske sikkerhed, små studier er dog optimistiske vedr. volumen måling af endometriet fremfor måling af endometrietykkelse i udredningen af PMB.(2b)

Kliniske rekommandationer

Ved postmenopausal blødning er der indikation for yderligere udredning ved et endometrium ≥ 5 mm eller hvis endometriet er umåleligt eller uskarpt afgrænset	B
Endometriet bør måles iht europæiske retningslinjer	D
Endometriebiopsi er indiceret ved endometrium over ≥ 5 mm eller uskarpt afgrænset endometrium hos kvinder med postmenopausal blødning	B
Procedure succesraten for Pipelle og Vabra er signifikant større end for andre endosug. Der er ingen signifikant forskel i procedure-succesraten mellem Pipelle og Vabra, men Pipelle medfører færre smerter.	B
Vandscanning bør udføres hos kvinder med postmenopausal blødning og endometrium > 5 mm (eller umåleligt eller uskarpt afgrænset), for at bekræfte eller afkræfte tilstedeværelsen af fokal proces. Blinde procedurer (endometriebiopsi, D+C) vil overse fokale processer 11-58 % af tilfældene	B
Til diagnostik af fokale processer i uterus er god overensstemmelse mellem vandscanning og OHS hos postmenopausale kvinder	B

Den endometrielle-myometrielle zone kan vurderes på nyere scannere m. høj opløsning, er denne zone brudt og der er stærk mistanke om endometriecancer bør der afstås fra vandscanning og foretages endometriebiopsi umiddelbart	D
3D-UL er ikke et bedre diagnostisk redskab ved udredning af PMB sammenlignet med 2D, dog har volumen måling af endometriet vist at være en god diagnostisk test i små studier, der kræver konfirmation	C

Baggrund

Vurdering af endometriet med UL ved postmenopausal blødning

Transvaginal ultralydsscanning (TVUL) af endometriet anvendes som første undersøgelse ved postmenopausal blødning. Endometriet måles i sagittalplanet på det bredeste sted, og rapporteres i hele mm (dobbeltlagets tykkelse). Hvis der er væske tilstede i uterinkaviteten skal endometriet måles på hver side af væsken og summeres (retningslinjer beskrevet af International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group (1) Hvis endometriet er *umåleligt* foretages der vandscanning og hver side af endometriet måles hver for sig og summeres til endometrietykkelsen. Endometriet beskrives som *skarpt afgrænset* hvis den endometrielle-myometrielle zone (EMZ) er ubrudt. Kun på nyere scannere med høj opløsning er det muligt at vurdere EMZ(2)). Er endometriet *uskarpt afgrænset* afstås fra vandscanning og gåes direkte til endometriebiopsi. EMZ vurderes dog bedst i coronalplanet ved 3D ultralyd(2).

Måling af endometrietykkelse som diagnostisk test ved postmenopausal blødning er vurderet i 3 store metanalyser(3,4,5), Her konkluderes det at TVUL har en høj sensitivitet (92 %) for intrauterin patologi ved endometrietykkelse ≥ 5 mm. Konklusionerne i de tre metaanalyser divergerer; Smith-Bindman og Gupta (3,5) mener at TVUL er tilstrækkelig til at afgøre hvilke kvinder der har behov for yderligere diagnostik (endometriebiopsi), men Tabor (4) konkluderer at der ved at afstå fra endometriediagnostik vil der overses 4 % af endometriecancerne.

Endometriebiopsi

Endometriebiopsi ved diverse suge-devices har flere vigtige begrænsninger:

1) Kun en lille del af overfladen af endometrikaviteten biopteres. Et studie af 25 hysterektomier viste, at den procentvise opsamling af endometrieoverfladen var 4 % (\pm SEM 0.92) for Pipelle og 41 % (\pm SEM 5,7) for Vabra(6).

2) Sensitiviteten for endometriesug-devices er meget variabel, og ikke nær så pålidelig som det originale studie af Stovall(7). En falsk-negativ-rate på 17 % hos patienter med kendt carcinom er beskrevet. Da præparaterne blev undersøgt viste det sig at, af de 11/65 tilfælde der blev overset, udgjorde 3 mindre end 5 % af overfladen af kaviteten, 4 udgjorde mellem 6 og 25 % og de sidste 4 udgjorde tumor mellem 26 og 50 % af overfladen af kaviteten. Når tumor udgjorde mere end 50 % af kaviteten missede Pipelle ingen(8). Dvs. at der oftes var en ringere diagnostisk evne for endosug ved fokalt voksende proces, og en bedre diagnostisk evne for endosug ved ikke-fokal vækst (eng. litt. "global"). I et studie af 97 konsekutivt inkluderede ptt. med PMB, der blev evalueret med TVS og random-endometriebiopsier havde kun 82 % af ptt. med en endometrietykkelse på < 5 mm (n = 45) en succesfuld Pipellebiopsi. Af disse pt havde kun 27 % en prøve som var adækvat for en diagnose(9).

Vandscanning:

Ved vandscanning foretages installering af vand eller gel (SIS) i uterin kaviteten, dette fremmer billeddannelsen ved TVUL. SIS tydeliggør relieffet af det fortykkede endometrium med en sensitivitet og specificitet der er sammenlignelig med hysteroskopi (op til 96% overens-stemmelse)(10,11,12)

Den diagnostiske sikkerhed ved endometriebiopsi kan øges ved en SIS-endometriebiopsi. Under samtidig vandscanning gøres fokuseret (målrettet) biopsi med f.x. explora(13). Ved diffust fortykket/inhomogent endometrium er denne metode lige så god som hysteroskopisk biopsi (kappa for hyperplasi 0.91, og for præmaligne/maligne processer 0.94) (14).

Vandscanning er mindre smertefuldt end office hysteroskopi (OHS); ved et RCT med 100 kvinder der blev allokeret til enten vandsanning eller OHS var der signifikant lavere score for smerte VAS og PPI (present pain intensity)(15) SIS er dog ikke muligt at gennemføre i 12-20% af postmenopausale kvinder (oftest pga stenose i cervix)(12,16)

Anvendelse af 3D transvaginal ultralydsscanning ved udredning af PMB

3-D UL er ikke vist give øget diagnostisk sikkerhed ved vurdering af endometriet, sammenlignet med 2D UL i udredning af PMB (17)

3D volumen måling ser ud til at være mere lovende, idet der i flere studier findes signifikant forskel i volumen størrelse mellem endometrie hyperplasi og polypper, mens endometrietykkelsen ikke er forskellig. Dette kan forklare ved at polypper sædvanligvis er lokaliserede og ikke påvirker hele endometriets volumen. Derfor er deres volumen mindre, selvom endometrietykkelsen er den samme som ved hyperplasi (18). Cut-off værdier for endometrievolumen, der skal give anledning til yderligere diagnostik er ikke fastlagt og der er i flere studier et overlap mellem benignt og malignt (19,20,21). Volumen måling er derimod mere egnet end diverse Doppler estimater ved vurdering af endometriet ved PMB (17,22).

3D UL-metoden er velbeskrevet og interobservatør variation undersøgt. Rotation step på 30 grader er ideelt, her er mindst varians ved målinger og større mean endometrial volume (23). Coronal planet (c-planet) anvendes til opmåling af endometriet og giver flere informationer om endometriet i uterin hjørnerne. Øvre og nedre begrænsning af endocervikal kanalen er lettere at identificere i dette plan (23). Coronal planet er et konstrueret plan.

Ved undersøgelser af 3D vandscanning fremfor 2D vandscanning er det konkluderet at 2D er tilstrækkeligt; sensitiviteten er ens for de to undersøgelser, men specificiteten er muligvis højere for 3D SIS, men kræver konfirmation i større studier (24).

Referencer:

- 1 Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, Marret H, Parsons AK, Gull B, Istre O, Sepulveda W, Ferrazzi E, Van den Bosch T. 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 Jan;35(1):103-12
- 2 Naftalin, J Jurkovic, D The endometrial-myometrial junction a fresh look at a busy crossing *UOG* 2009; 34 1-11
- 3 Smith-Bindman R. Endovaginal UL to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280:1510-7
- 4 Tabor A et al. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002;99:663-70
- 5 Gupta JK. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with PMB: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:799-816
- 6 Rodriguez MJ, Platt LD, Medearis AL, Lacarra M, Lobo RA. The use of transvaginal sonography for evaluation of postmenopausal size and morphology. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:810-4)
- 7 Zorlu CG, Cobanoglu O, Isik AZ, Kutluay L, Kuscu E. Accuracy of Pipelle endometrial sampling in endometrial carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:272-5
- 8 Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;40:553-5.
- 9 Elsandabesee D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynecol* 2005;25:32-4).
- 10 Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sono- hystero-graphy in evaluating the uterine cavity in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:54-61.

- 11 Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, Collins RL. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1327-34
- 12 Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Transvaginal sonography, saline contrast and hysteroscopy for the investigation of women with postmenopausal bleeding and endometrium < 5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:157-62)
- 13 Moschos E et al SIS endometrial sampling compared with endometrial biopsy in diagnosing endometrial pathology.. *Obstet Gynecol* 2009;113(4):881-7).
- 14 Leone FP, Carsana L, Lanzani C, Vago G, Ferrazzi E. Sonohysterographic endometrial sampling and hysteroscopic endometrial biopsy: a comparative study *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Apr;29(4):443-8
- 15 Van Dongen H et al. A randomised comparison of vaginoscopic OH and SIS: a pt compliance study. *BJOG* 2008;115:1232-37.
- 16 Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Jan;33(1):102-8
- 17 Opolskiene G, Sladkevicius P, Jokubkiene L, Valentin L Three-dimensional ultrasound imaging for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness of at least 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jan;35(1):94-102
- 18 Gruboeck K, Jurkovic D, Lawton F, Savvas M, Taylor A, Campbell S. The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Oct;8(4):272-6
- 19 Mercé LT, Alcázar JL, López C, Iglesias E, Bau S, Alvarez de los Heros J, Bajo JM. Clinical usefulness of 3-dimensional sonography and power Doppler angiography for diagnosis of endometrial carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2007 Oct;26(10):1279-87
- 20 Yaman C, Habelsberger A, Tews G, Pölz W, Ebner T The role of three-dimensional volume measurement in diagnosing endometrial cancer in patients with postmenopausal bleeding. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep;110(3):390-5.

- 21 Alcazar L, Galvan R Three-Dimensional power Doppler ultrasound scanning for the prediction of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium Am Jour Obstet Gynecol 2009,44 e1-e4
- 22 Odeh M, Vainerovsky I, Grinin V, Kais M, Ophir E, Bornstein J. Three-dimensional endometrial volume and 3-dimensional power Doppler analysis in predicting endometrial carcinoma and hyperplasia. Gynecol Oncol. 2007 Aug;106(2):348-53. Epub 2007 May 25
- 23 Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson I. The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002 Jan;19(1):69-75
- 24 Terry S, Banks E, Harris K, Duvivier R, Dar P. Comparison of 3-dimensional with 2-dimensional saline infusion sonohysterograms for the evaluation of intrauterine abnormalities. J Clin Ultrasound. 2009 Jun;37(5):258-62

5.

Udredning af postmenopausal blødning med endometriesug, abrasio og hysteroskopi.

Forfattere:

Forfatter: Gitte Ørtoft

Referenter: Eva Glud og Eva Dreisler

Indledning:

Baggrund:

Vi har i disse guidelines valgt at fokusere på, hvilke undersøgelsesmetoder der har størst sikkerhed til diagnosticering af såvel fokale og ikke-fokale processer i uterus.

Definitioner:

Endometriesug: Biopsi fra uterus taget med engangssug

Abrasio: Udskrabning fra uterus med curette efter dilatation af cervix under bedøvelse.

Hysteroskopi med biopsi: Hysteroskopi med resektoskop eller med minihysteroskop.

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet maj 2010

Problemstillinger:

- **Hvad er den diagnostiske sikkerhed af endometriesug ved PMB?**
- **Hvad er den diagnostiske sikkerhed af abrasio (D&C) ved PMB og er der indikation for denne undersøgelse frem for endometriesug?**
- **Hvad er den diagnostiske sikkerhed ved hysteroskopi?**

Resume af evidens:

Alment

- 10-15% af kvinder med postmenopausal blødning har cancer (2a).
- Processer i uterin kaviteten kan have fokal vækst (under 25% af kaviteten) eller ikke fokal vækst (over 25%)
- Der findes præmaligne eller maligne forandringer i op til 7% af polypper hos kvinder med postmenopausal blødning (2b).

Endometriebiopsi

- Endometriebiopsi er ikke gennemførlig i 9-15 % eller resulterer i insufficient materiale hos 18-25% (2a).
- Hos postmenopausale patienter med blødning og endometrietykkelse over 5 mm og insufficient materiale ved endometriebiopsi har ofte præmaligne eller maligne forandringer (2b).
- Ved diagnosticering af ikke-fokal endometriecancer hos kvinder med PMB synes endometriebiopsi at have en høj sensitivitet (> 90%) (2b).
- Cancer lokaliseret fokalt i kaviteten eller i polypper overses i op til halvdelen af alle tilfælde ved endometriebiopsi (2b).
- Ved diagnosen hyperplasi med atypi ved endometriebiopsi har op til 45% endometriecancer i den endelige patologi (2b).

Fraktioneret abrasio

- Til diagnosticering af ikke-fokal endometriecancer hos postmenopausale har abrasio en høj sensitivitet (94%) (2b).
- Ved fraktioneret abrasio uden samtidig hysteroskopi overses 11% af endometriecancer, 60% af atypi, 50% af hyperplasi og 50-60% af polypper hos kvinder med postmenopausal blødning og endometrium \geq 5 mm (2a).
- Ved diagnosen hyperplasi med atypi har 30% efter D&C endometriecancer i den endelige patologi (2b).

Kommentar [GØ1]: Evt 2a kvantitativ review prospectiv og cross sectional

Hysteroskopi

- Hysteroskopi er ikke gennemførlig eller insufficient hos 3-5% (2a). Visuel vurdering ved hysteroskopi har uden biopsi en lav sensitivitet (2b)
- Hos postmenopausale er hysteroskopi med biopsi velegnet til at diagnosticere fokale processer, endometriecancer og atypi, (2b).

Kliniske rekommandationer:

Kvinder med PMB bør udredes med ultralydsskanning som minimum	B
Hos kvinder med PMB og ikke skarpt afgrænset endometrium ≥ 5 mm bør endometriebiopsi udføres	B
Hos kvinder med PMB og skarpt afgrænset endometrium ≥ 5 mm bør endometrie biopsi suppleres med vandskanning mhp. at diagnosticere fokal patologi	B
Transvaginal ultralydsskanning og minihysteroskopi (med biopsi) kan bruges som alternativ til endometriebiopsi og vandskanning som primær udredning af PMB	B
Ved ikke sufficient endometriebiopsi hos kvinder med PMB og endometrium ≥ 5 mm bør kvinderne tilbydes hysteroskopi	B
Abrasio uden hysteroskopi bør ikke anvendes til diagnostik af kvinder med PMB	B
Ved fund af fokale forandringer ved vandskanning, bør patienten tilbydes hysteroskopi med biopsi.	B
Hos kvinder med PMB bør polypper altid fjernes pga risikoen for cancer i fokal proces	B

Baggrunds evidens

En metaanalyse har estimeret, at 11% af kvinder med postmenopausal blødning har endometriecancer¹. Timmermans undersøgte 607 kvinder med postmenopausal blødning og fandt 10% med endometriel karcinom og 1,3% med hyperplasi med atypi². Processer i uterin kaviteten kan have fokal vækst (under 25% af kaviteten) eller ikke fokal vækst (over 25%)³. I polypper hos kvinder med postmenopausal blødning indeholder 1-7% cancer og 1-3% atypi⁴⁻⁶. En

undersøgelse af 105 kvinder med postmenopausal blødning har vist, at ved en endometrietykkelse over 5 mm, har 80% af kvinderne benign eller malign patologi i uterus. Patologien udgjorde 18% cancer, 5% atypi, 10% hyperplasi og 41% polyp⁷. Antunes fandt endvidere, at hos 475 kvinder med polypper i uterus (367 postmenopausal og 108 præmenopausale) havde 1,1% atypi og 2,7% cancer i den endelige histologi⁵. Postmenopausal blødning og alder over 60 år havde den største prædiktive værdi, således havde 7,1% af kvinder med postmenopausal blødning og 6,3% af kvinder over 60 år præmaligne eller maligne forandringer i en polyp⁵.

Polypper hos kvinder med postmenopausal blødning bør derfor altid fjernes, selvom det dog ikke altid vil føre til symptomlindring, således vil 21% af kvinder med postmenopausal blødning have reblødning indenfor 18-86 uger². I en 10 års opfølgning af kvinder henvist med postmenopauseblødning havde 25% af patienter med postmenopauseblødning haft reblødning. Reblødning var en risikofaktor for endometrie-cancer og af disse havde 1 ud af 4-5 cancer eller hyperplasi⁸.

Endometriebiopsi

En metaanalyse har vist, at endometriebiopsi har en høj sensitivitet med hensyn til at diagnosticere endometrie-cancer hos postmenopausale kvinder (vabra 97,1%, pipelle 99,6%), mens den er mindre nøjagtig til at diagnosticere hyperplasi med atypi (pipelle 88%)⁹, værdien af denne metaanalyse forringes dog betydeligt af, at man foruden hysterektomi også har anvendt fraktioneret abrasio som "gold standard", idet denne undersøgelse er kendt for ofte at overse fokale forandringer. I undersøgelser hvor hysterektomi er brugt som "gold standard" fandt Stovall en sensitivitet på 97,5% ved at bruge pipelle før hysterektomi af kvinder med kendt endometrie-cancer¹⁰. Siden har andre mindre undersøgelser fundet metoden mindre sikker med en sensibilitet på 67%, 83% og 95%¹¹⁻¹³. Cancer lokaliseret til under 5% af kaviteten (fokalt voksende) og cancer lokaliseret i polypper overses i op til 50% af alle tilfælde¹², hvilket formentlig forklarer den store variation i resultaterne af de forskellige undersøgelser. Benigne polypper underdiagnosticeres ligeledes hyppigt ved endometriebiopsi hos såvel præ- og postmenopausale kvinder¹⁴. I en metaanalyse fandtes, at i ca. 9-15% af kvinder kunne endometriebiopsien ikke gennemføres eller biopsimaterialet var insufficiant i 18-26%¹⁵. I 3 af 29 (Clark 2002) og 2 af 7 (Epstein 2001) tilfælde af endometrie-cancer hos postmenopausale var endometriebiopsien suffiient og normal, hvilket tyder på en begrænset sensitivitet, men der er ikke publiceret større undersøgelser^{1;15;16}. Van Doorn fandt, at hos 16% af kvinder med postmenopausal blødning og endometrietykkelse over 5 mm var materialet fra biopsien insufficiant. Af disse havde 6% cancer eller atypi, og derfor bør disse kvinder tilbydes hysteroskopi¹⁷. Epstein 2001 fandt ligeledes at abrasio var endorette overlegen hos postmenopausale med endometrium ≥ 7 mm¹⁶. Epstein brugte dog abrasio som golden standard.

Af kvinder diagnosticeret med hyperplasi med atypi ved endometriebiopsi havde 45% endometriecancer ved den endelige histologi. Dette kan skyldes, at kun dele af kaviteten biopteres¹⁸ eller at den patologiske vurdering af atypi er svær. Udenlandske undersøgelser har vist, at endometriebiopsi fejlvurderer differentieringsgraden hos 42% af kvinderne med endometriecancer¹⁹. I en dansk undersøgelse med revidering af de cytologiske præparater hos en onkologisk patolog undervurderes 22% (2 af 9) kvinder med grad 3 tumor²⁰, mens i en udenlandsk undersøgelse undervurderes 43% (14 af 32) af kvinder med grad 3 tumor¹⁹.

Fraktioneret abrasio

Det er estimeret, at ved fraktioneret abrasio vil man i 60% af procedurer få væv fra under halvdelen af kaviteten²¹. Hos postmenopausale kvinder med PMB og endometrium ≥ 5 mm er det estimeret, at fraktioneret abrasio overser 11% af endometriecancer, 50% af hyperplasi uden atypi, 60% hyperplasi med atypi og halvdelen af de benigne polypper^{7,22}. Fraktioneret abrasio diagnosticerer derimod 94% af ikke-fokal patologi korrekt⁷. Af kvinderne diagnosticeret med hyperplasi med atypi ved fraktioneret abrasio havde 30% endometriecancer ved den endelige histologi¹⁸. Fraktioneret abrasio fejlvurderer differentieringsgraden hos 23% af kvinderne med endometriecancer¹⁹. Fraktioneret abrasio kombineret med hysteroskopi øger sikkerheden så selv fokale forandringer ikke overses^{23,24}. Da fraktioneret abrasio generelt kræver universel anæstesi, synes abrasio uden samtidig hysteroskopi derfor ikke at være en fordel hos kvinder med postmenopausal blødning.

Hysteroskopi

Hysteroskopi er af flere forfattere beskrevet, som "gold standard" af undersøgelsesmetoder til udredning af kvinder med postmenopausal blødning og giver mulighed for synsvejledt biopsi samt fjernelse af fokale processer^{7,25}. Ved hysteroskopisk undersøgelse af kvinder med postmenopausal blødning og endometrium over 5 mm fandtes patologi hos 80%, og af disse havde 98% fokalt vækstmønster ved hysteroskopi, og netop fokal patologi undervurderes ofte ved endometriebiopsi og fraktioneret abrasio^{7,12;14;22;23}. Alvorlige komplikationer til hysteroskopi er sjældne, men i 3-5% af kvinder med postmenopausal blødning, kan undersøgelsen ikke gennemføres¹. Vurdering af sensitiviteten ved hysteroskopi med biopsi besværliggøres af, at man ved metoden ofte fjerner de afficerede områder, og derved ikke kan vurdere metoden i forhold til andre metoder, som f.eks. hysterektomi.

Ved hysteroskopisk visuel vurdering af uterinkaviteten mhp. at diagnosticere cancer, er der en høj specificitet (99,2% 95% CI: 99,1-99,3) mens sensitiviteten (86,4% 95% CI: 84,0-88,6) er mindre¹. Derfor er det nødvendigt at kombinere hysteroskopi med biopsier for at opnå en sikker diagnose. Gimpelson fandt, at hysteroskopi med biopsi var superior til fraktioneret abrasio i 16% og kun inferior i 3%, når han undersøgte en blanding af præ- og postmenopausale kvinder. Hysteroskopi var særlig værdifuld til diagnosticering af fokale processer, således

gav hysteroskopi mere information end abrasio i 44 af 276 patienter og heraf var 28 fokale processer (15 endometriepolypper, 13 submukose leiomyomer)²³.

Betocchi og Loverro har undersøgt anvendelsen af minihysteroskopi som primær udredning af kvinder med postmenopausal blødning^{25,26}. De undersøgte 106 kvinder med postmenopausal blødning med ultralyd, minihysteroskopi og endometriesug (Norvak). Af 68 kvinder med endometrium under 5 mm havde 62 kvinder normal atrofisk endometrium og 6 kvinder benign patologi (3 polyp, 3 simpel hyperplasi). Af 9 kvinder med endometrium over 15 mm havde alle endometrie cancer. Patienter med endometrium mellem 6 og 14 mm havde 16 af 29 patienter cancer. De øvrige havde atrofi (5), polyp (6) og myomer (2)²⁵. De konkluderer, at minihysteroskopi med biopsi sikrer diagnosen af fokale processer som ofte overses ved endometriebiopsi alene.

I et andet studie undersøgte Betocchi og Loverro 925 postmenopausale kvinder med eller uden PMB²⁶. De opdelte kvinderne i en gruppe med endometrium ≥ 4 mm (352) og en gruppe med endometrium < 4 mm (573). I gruppen med endometrium ≥ 4 mm havde 75% af kvinder med PMB patologi (53% benign polyp, 2,5% myom, 20% hyperplasi) sammenlignet med 30% hos kvinder uden symptomer. Ingen kvinder i denne gruppe havde cancer²⁶. Af de 48 kvinder med PMB og endometrium < 4 mm havde 21% en godartet polyp, sammenlignet med en forekomst af godartede polypper på 17% af kvinder uden PMB og endometrium < 4 mm og 53% hos kvinder med PMB og endometrium ≥ 4 mm. Disse undersøgelser er lavet af undersøgere med voluminøs erfaring med minihysteroskopisk diagnostik.

Bachmann undersøgte 428 postmenopausale kvinder med minihysteroskopi og fandt at hos kvinder med PMB og alder over 60 øgede positiv hysteroskopisk fund risikoen for cancer med 59%²⁷.

Hvorvidt minihysteroskopi med grasping biopsier hos undersøgere med begrænset erfaring har samme diagnostiske sikkerhed vides ikke. Timmermans har endvidere vist, at 21% af postmenopausale kvinder har reblødning indenfor 18-86 uger, og dette uafhængigt af om den primære undersøgelse var med eller uden hysteroskopi².

Cuttillo et al. udførte hysteroskopisk biopsi på 39 af 42 kvinder med kendt endometrie cancer og fandt to serøse tumorer, et karcinosarkom, et udifferentieret karcinom og 35 med endometroidt adenokarcinom. Tumors differentieringsgrad kunne forudsiges med 97,1% nøjagtighed, hvis der blev taget to biopsier med el-slynge fra områder med maksimale forandringer²⁸. Ingen patienter havde efterfølgende positiv peritoneal cytologi og 10 måneder efter havde ingen patienter peritonealt tilbagefald. Hysteroskopi med biopsi synes at være en sensitiv metode til diagnosticering af cancer og bestemmelse af differentieringsgraden i dette pilotstudie.

Hysteroskopi overfor vandskanning:

Vandskanning har den fordel frem for hysteroskopi, at der ikke er behov for hysteroskopisk udstyr og set-up. Undersøgelsen er forbundet med begrænset ubehag og kan udføres i forbindelse med endometriebiopsi. Ved vandskanning kan fokale forandringer i endometriet identificeres. Hos ca 20 % af de postmenopausale med endometrium over 5 mm er der ikke fokale forandringer og endometriebiopsi uden hysteroskopi anses for sufficient udredning. Dette under forudsætning af vellykket endometriebiopsi (ca 80%) og sufficient materiale til histologisk vurdering (ca 80%),) og erfaren bedømmer af vandskanning²⁹.

Referencer:

- (1) Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of Hysteroscopy in the Diagnosis of Endometrial Cancer and Hyperplasia: A Systematic Quantitative Review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2002; 288(13):1610-1621.
- (2) Timmermans A, van Doorn LC, Opmeer BC, Kroeks MVAM, Duk MJ, Bouwmeester AM et al. Follow-up of women after first episode of postmenopausal bleeding and endometrial thickness greater than 4 millimeters. *Obstet Gynecol* 2008; 111:137-143.
- (3) Davis PC, O'Niell MJ, Yoder IC, Lee SI, Mueller PR. Sonohysterographic findings of endometrial and subendometrial conditions. *Radiographics* 2002; 22:803-816.
- (4) Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 188(4):927-931.
- (5) Antunes A, Costa-Paivaa L, Arthusob M, Costac JV, Pinto-Netoa AM. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: Factors associated with malignancy. *Maturitas* 2007; 57:415-421.
- (6) Domingues AP, Lopas H, Dias I, de Oliveira CF. Endometrial polyps in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol* 2009; 88:618-620.
- (7) Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:1131-1136.

- (8) 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. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:401-408.
- (9) Dijkhuizen PHLJ, Mol BWJ, Brölmann HAM, HEINTZ APM. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Cancer* 2000; 89:1765-1772.
- (10) Stovall TG, Photopoulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991.
- (11) Zorlu CG, Cobanoglu O, Isik AZ, Kutluay L, Kuşçu E. Accuracy of pipelle endometrial sampling in endometrial carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38:272-275.
- (12) Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995; 40:553-555.
- (13) Ferry J, Farnsworth A, Webster M, Wren B. The efficacy of the pipelle endometrial biopsy in detecting endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33:76-78.
- (14) Moschos E, Ashfaq R, McIntire DD, Liriano B, Twickler DM. Saline-infusion sonography endometrial sampling compared with endometrial biopsy in diagnosing endometrial pathology. *Obstet Gynecol* 2009; 113:881-887.
- (15) 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; 109:313-321.
- (16) Epstein E, Skoog L, Valentin L. Comparison of Endorette and dilatation and curettage for sampling of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:959-964.
- (17) van Doorn HC, Opmeer BC, Burger CW, Duk MJ, Kooi GS, Mol BW. Inadequate office endometrial sample requires further evaluation in women with postmenopausal bleeding and abnormal ultrasound results. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;(99):100-104.
- (18) Suh-Burgmann E, Hung Y, Armstrong M. Complex atypical endometrial hyperplasia. The risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3):523-529.

- (19) Larson DM, Johnson KK, Broste SK, Krawisz BR, Kresl JJ. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1995; 86:38-42.
- (20) Traen K, Hølund B, Mogensen O. Accuracy of preoperative tumor grade and intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:739-741.
- (21) Breijer MC, Timmermans A, van Doorn HC, Mol BW, Opmeer BC. Diagnostic strategies for postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol int* 2010; 850812.
- (22) Gebauer G, Hafner A, Siebzehnrübl E, Lang N. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 186:59-63.
- (23) Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:489-492.
- (24) Goldfarb HA. D&C results improved by hysteroscopy. *N J Med* 1989; 86:277-279.
- (25) Loverro G, Bettocchi S, Cormio G, Nicolardi V, Greco P, Vimercati A et al. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *Maturitas* 1999; 33:139-144.
- (26) Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Santoro A, Fattizzi N, Nardelli C et al. The role of office hysteroscopy in menopause. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11:103-106.
- (27) Bachmann LM, Riet GT, Clark TJ, Gupta JK, Khan KS. Probability analysis for diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding: an approach for a rational diagnostic workup. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:564-569.
- (28) Cutillo G, Cignini P, Visca P, Vizza E, Sbiroli C. Endometrial biopsy by means of the hysteroscopic resectoscope for the evaluation of tumor differentiation in endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Surg Onco* 2007; 33:907-910.
- (29) Epstein E, Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004; 18:12.

6.

Risiko for spredning af maligne celler ved udredning af postmenopausal blødning med hysteroskopi

Forfatter:

Forfatter: Sofie Leisby Antonsen
Referent: Eva Glud

Litteratur søgningsmetode:

Der er søgt systematisk i Pubmed med følgende søgeord: "endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy" og forskellige variationer over dette. Derudover er der søgt på prognosen ved cellespredning. Endvidere er referencelisterne i den fundne litteratur gennemgået og studier, der ikke blev fundet ved søgningen, kunne inkluderes denne vej. Der er søgt på studier gennem de sidste 10 år.

Litteratur søgning afsluttet dato: 1. april 2010

Baggrund:

I forbindelse med revidering af guidelines vedr. udredning af PMB ønskes belyst, hvorvidt rekommandation af øget anvendelse af hysteroskopi kan have en negativ prognostisk konsekvens blandt kvinder med atypisk hyperplasi eller cancer endometrii.

Definitioner:

Hysteroskopi: kikkert undersøgelse af livmoderhulen. Man benytter oftest saltvand eller glycin (evt. CO₂) til dilatation af kaviteten. Kan udføres under forskelligt tryk.

Mini-hysteroskopi: også ofte kaldet office-hysteroscopy, udføres med mindre skoper (2-3 mm) og derfor uden dilatation og bedøvelse af cervikalkanalen. Instillationstrykket kan ofte varieres ved højden på distensionsmediets placering.

Problemstilling:

- Medfører hysteroskopi risiko for spredning af maligne endometrie cancerceller til peritonealhulen?
- Er der forskel på risiko for spredning af maligne celler ved forskellige typer af hysteroskopi?
- Medfører hysteroskopi en dårligere prognose blandt kvinder med endometriecancer?

Resumé af evidens:

- Hysteroskopi synes at medføre en øget risiko for spredning af (maligne) endometrie celler til peritonealhulen (1b)
- Der synes ikke at være forskel i risikoen af spredning af endometrie celler ved forskellige typer af hysteroskopi (1b)
- Højtryks hysteroskopi kan medfører større risiko for retrograd spredning af endometrie celler end lavtryks (3a)
- Hysteroskopi synes ikke at medføre en dårligere prognose blandt kvinder med endometrie cancer (1b)

Kliniske rekommandationer:

<ul style="list-style-type: none">• Hysteroskopi kan udføres ved udredning af PMB uden risiko for dårligere prognose blandt kvinder med endometrie cancer.	B
<ul style="list-style-type: none">• Det anbefales at udføre hysteroskopi ved lavest muligt tryk.	B

Baggrunds evidens:

Denne baggrunds evidens bygger på en litteraturgennemgang, som har identificeret flere studier, der har undersøgt, *om retrograd spredning af potentielt maligne endometrie celler finder sted under hysteroskopi*. Alle studier har dog visse metodologiske begrænsninger og mange inkluderer retrospektive data med inkonsistente resultater. Der er dog fundet to randomiserede studier, det ene af Sáintz de la Cuesta fra 2004 (1) på endometrie cancer patienter og det andet af Nagele fra 1999 (2) på fertilitetspatienter. Studiernes resultaterne er konsistente. Endvidere foreligger der 3 reviews, 2 med metaanalyser (3-5) indenfor området, hvoraf den senest publicerede af Polyzos er den, vi har valgt at fokusere på (3).

Ricardo Saintz de la Cuesta (1) lavede i 2004 et RCT, blandt kvinder med endometrie cancer med henblik på at undersøge om hysteroskopi up-stager endometrie canceren, og hvordan det påvirker prognosen. 50 konsekutive patienter blev randomiserede 3:2 til at have eller ikke at have hysteroskopisk biopsi før kirurgi. Ti procent af hysteroskopi gruppen havde positiv peritoneal cytologi. Fem procent af ikke-hysteroskopi gruppen havde positiv peritoneal cytologi ($p=0,62$). $OR=2,1$ for upstaging efter hysteroskopi. Efter gennemsnitlig

34 måneders follow-up, synes den positive peritoneale cytologi ikke at øge risikoen for recidiv eller død. Man må dog holde in mente, at studiet er med et lille antal kvinder og heraf statistisk insignifikant og med en power på kun 20%. (1b).

Nagele (2) udførte et prospektivt randomiseret cross-over studie i 1999, der blev inkluderet 30 patienter med behov for laparoskopi og hysteroskopi pga. primær eller sekundær infertilitet. Patienterne blev randomiserede 1:1 til enten CO₂ distension fulgt af normalt saltvand eller normalt saltvands distension fulgt af CO₂. Peritonealvæske blev opsamlet ved laparoskopis start og efter hver hysteroskopi. Der forekom retrograd cellespredning af benigne endometrieceller hos ca. 25% af kvinderne efter hysteroskopi, uanset om man benyttede saltvand eller CO₂ som distensionsmedie. (1b)

Der er endvidere udført en række retrospektive studier, som har fundet divergerende resultater. Nogle studier finder at der sker en øget spredning af endometrieceller ved brug af hysteroskopi (6-10), og andre finder det modsatte (11-15).

Polyzos et al. lavede derfor tidligere i år et systematisk review og en kvalitativ meta-analyse (3). Denne inkluderer resultater fra Cuesta's RCT, et prospektivt studie af Kudela (16) og 7 retrospektive studier af Takac 2007 (8), Ben-Arie 2008 (17), Brandley 2004 (10), Selvaggi 2003 (15), Gu 2000 (12), Obermair (7) og Zerbe 2000 (9). I samtlige studier sammenholdes hysteroskopi mod ikke-hysteroskopi eller anden diagnostisk metode. Polyzos konkluderede, at på baggrund af det sparsomme materiale, der findes på området, synes der i meta-analysen at være indikationer for, at hysteroskopi medfører en øget risiko for cancercelle spredning sammenlignet med ingen hysteroskopi, hvilket er konsistent med de randomiserede undersøgelser. (3a).

Når man skal se på, om der er forskel i risikoen for spredning af maligne celler ved *forskellige typer af hysteroskopi*, findes der studier omhandlende det tryk, hvorunder hysteroskopien udføres (inflationstrykket) og det medie, som bruges til at dilatere uterus (distensionsmediet).

Omfanget af retrograd spredning af maligne celler under hysteroskopien synes at være påvirket af det tryk, hvorunder skopien udføres. Det er beskrevet, at spredning stort set elimineres, hvis hysteroskopien udføres ved et tryk under 40 mmHg, mens den øges kraftigt ved tryk over 100 mmHg (18) 4. Et andet lille studie har beskrevet en skæringsværdi på 70 mmHg for retrograd spredning af endometrieceller. Under denne værdi fandt de ingen cellespredning (19) 4. Endnu et studie understøtter teorien, da der ikke blev fundet mere spredning ved hysteroskopi ved 25-50 mmHg end ved dilatation og curretage (15) 3b. Samtlige af disse undersøgelser er samlet i meta-analysen af Polyzos. Meta-analysen har som end-point en cut-off værdi på 100 mmHg og finder en ikke-signifikant, men øget risiko for retrograd spredning med OR 3,2 (3). (3a).

Nagele et al. (ref.nr) fandt i deres RCT, at der var samme spredning, uanset om man brugte NaCl eller CO₂.

Polyzos har også set på distensionsmediet i sin metaanalyse. Her synes risikoen for retrograd spredning af maligne celler derimod at øges, hvis man benytter isotonisk saltvand som distensionsmedie. (3a)

Flere undersøgelser har beskæftiget sig med den **prognostiske værdi** af positiv peritoneal cytologi alene. Flere studier finder ingen påvirkning af prognosen (5;6;9;10;15;17;19-22) 3b-4.

Det eneste randomiserede studie af Saintz de la Cuesta (1), som er omtalt tidligere, fandt at flere i hysteroskopigruppen havde spredning af maligne celler til peritonealhulen, men grupperne havde samme overlevelse efter r 34 måneders follow-up (1b).

Polyzos kunne ikke udføre meta-analyse på sine data, da antallet af events (dødsfald eller recidiv) var for lavt og patienternes follow-up var svingende blandt de tilgængelige studier. Han skriver dog, at samtlige studier støttede, at der ikke er observeret signifikant forskel på det prognostiske outcome, og at der på nuværende tidspunkt altså ikke findes holdepunkter for, at endometrie cancer celler i peritonealhulen påvirker prognosen (3) 3a.

Disse resultater støttes af bl.a. Fadara (23), som lavede en case-kontrol undersøgelse i 2005 med gennemsnitlig 51 måneders follow-up. Han fandt, at positiv peritoneal cytologi uden andre tegn på ekstrauterin sygdom, fører til upstaging hos et fåtal af endometrie cancer patienter, men at det ikke synes at påvirke deres overall outcome (20) (3b).

Tilbage i 1992 gennemgik Kadar et al (6) 269 endometrie cancer ptt. De fandt, at såfremt canceren udelukkende befandt sig i uterus (st. I og II), havde positiv peritoneal cytologi ingen indflydelse på overlevelsen. Men havde canceren spredt sig til adnexae, lymfeknuder eller peritoneum havde positiv peritoneal cytologi en signifikant negativ påvirkning på overlevelsen, faldende på 5 år fra 73 til 13% (6) 4.

Siden har flere lavet lignende retrospektive opgørelser og fundet samme resultater (10;17;17;21-24) (3b-4).

Ovenstående resultater tænkes at lægge til grund for, at det tidligere **FIGO** stadie IIIa (25) er blevet ændret i de nye FIGO retningslinier for endometrie cancer (26).

I de nye retningslinier indgår positiv peritoneal cytologi ikke længere i stadieinddelingen, men skal fortsat rapporteres som en selvstændig faktor. Det har været meget diskuteret, om positiv peritoneal cytologi er en uafhængig negativ prognostisk faktor hos patienter, som ellers ikke har tegn på ekstrauterin sygdom. Wethington har gennemgået litteraturen i sit review fra 2009 (27). Her finder man, at positiv peritoneal cytologi findes hos ca. 11% af endometrie cancer patienter (range 4.9-21.2%). Dette tal dækker over samtlige stadier, risikofaktorer og diagnostiske metoder. Man må konkludere at spørgsmålet angående den prognostiske betydning af positiv peritoneal cytologi ikke kan besvares entydigt. (3a)

Mariani kommenterer, at positiv peritoneal cytologi potenserer effekten af andre dårlige prognostiske faktorer, mere end selv at virke som en uafhængig prædikator for dårlig outcome, når der ikke findes andre tegn på aggressiv sygdom (28) 4. Denne holdning bliver igen støttet og fundet modstridende i andre studier (29-31) 4.

Efter den nye FIGO klassifikation påvirker positiv peritoneal cytologi ikke længere stadiet. Den indgår som selvstændig variabel ved vurdering af evt. efterbehandling og kontrolforløb.

På denne baggrund synes vi at kunne anbefale, at hysteroskopi kan udføres ved udredning af PMB uden risiko for dårligere prognose blandt kvinder med endometriecancer, men at denne gerne må udføres ved så lavt et tryk som muligt.

Referencer:

- (1) Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of Hysteroscopy in the Diagnosis of Endometrial Cancer and Hyperplasia: A Systematic Quantitative Review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2002; 288(13):1610-1621.
- (2) Timmermans A, van Doorn LC, Opmeer BC, Kroeks MVAM, Duk MJ, Bouwmeester AM et al. Follow-up of women after first episode of postmenopausal bleeding and endometrial thickness greater than 4 millimeters. *Obstet Gynecol* 2008; 111:137-143.
- (3) Davis PC, O'Niell MJ, Yoder IC, Lee SI, Mueller PR. Sonohysterographic findings of endometrial and subendometrial conditions. *Radiographics* 2002; 22:803-816.
- (4) Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 188(4):927-931.
- (5) Antunes A, Costa-Paivaa L, Arthusob M, Costac JV, Pinto-Netoa AM. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: Factors associated with malignancy. *Maturitas* 2007; 57:415-421.
- (6) Domingues AP, Lopas H, Dias I, de Oliveira CF. Endometrial polyps in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol* 2009; 88:618-620.
- (7) Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:1131-1136.

- (8) 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. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:401-408.
- (9) Dijkhuizen PHLJ, Mol BWJ, Brölmann HAM, HEINTZ APM. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Cancer* 2000; 89:1765-1772.
- (10) Stovall TG, Photopoulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991.
- (11) Zorlu CG, Cobanoglu O, Isik AZ, Kutluay L, Kuşçu E. Accuracy of pipelle endometrial sampling in endometrial carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38:272-275.
- (12) Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995; 40:553-555.
- (13) Ferry J, Farnsworth A, Webster M, Wren B. The efficacy of the pipelle endometrial biopsy in detecting endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33:76-78.
- (14) Moschos E, Ashfaq R, McIntire DD, Liriano B, Twickler DM. Saline-infusion sonography endometrial sampling compared with endometrial biopsy in diagnosing endometrial pathology. *Obstet Gynecol* 2009; 113:881-887.
- (15) 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; 109:313-321.
- (16) Epstein E, Skoog L, Valentin L. Comparison of Endorette and dilatation and curettage for sampling of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:959-964.
- (17) van Doorn HC, Opmeer BC, Burger CW, Duk MJ, Kooi GS, Mol BW. Inadequate office endometrial sample requires further evaluation in women with postmenopausal bleeding and abnormal ultrasound results. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;(99):100-104.
- (18) Suh-Burgmann E, Hung Y, Armstrong M. Complex atypical endometrial hyperplasia. The risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3):523-529.

- (19) Larson DM, Johnson KK, Broste SK, Krawisz BR, Kresl JJ. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1995; 86:38-42.
- (20) Traen K, Hølund B, Mogensen O. Accuracy of preoperative tumor grade and intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:739-741.
- (21) Breijer MC, Timmermans A, van Doorn HC, Mol BW, Opmeer BC. Diagnostic strategies for postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol int* 2010; 850812.
- (22) Gebauer G, Hafner A, Siebzehnrübl E, Lang N. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 186:59-63.
- (23) Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:489-492.
- (24) Goldfarb HA. D&C results improved by hysteroscopy. *N J Med* 1989; 86:277-279.
- (25) Loverro G, Bettocchi S, Cormio G, Nicolardi V, Greco P, Vimercati A et al. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *Maturitas* 1999; 33:139-144.
- (26) Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Santoro A, Fattizzi N, Nardelli C et al. The role of office hysteroscopy in menopause. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11:103-106.
- (27) Bachmann LM, Riet GT, Clark TJ, Gupta JK, Khan KS. Probability analysis for diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding: an approach for a rational diagnostic workup. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:564-569.
- (28) Cutillo G, Cignini P, Visca P, Vizza E, Sbiroli C. Endometrial biopsy by means of the hysteroscopic resectoscope for the evaluation of tumor differentiation in endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Surg Onco* 2007; 33:907-910.
- (29) Epstein E, Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004; 18:125-143.

7.

Behandling af postmenopausal endometriehyperplasi uden atypi

Forfatter:

Forfatter: Eva Glud
Referent: Lian Ulrich

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 01.06.2010
Der er søgt i pubmed på : "menopause, postmenopausal bleeding, endometrial hyperplasia, endometrium, progestogen treatment, Levonorgestrel, Intrauterin devices, Mirena, medical treatment, oral progestin".
Referencer i de fundne studier er gennemgået og eventuelle yderligere referencer er herved inkluderet.
Der er søgt engelsk sprog litteratur siden 2002 og frem.

Baggrund:

Vi har gennemgået Hyperplasi afsnittet i DSOG's Blødnings guideline fra 2003, og finder fortsat at statements, såvel som rekommandationer er relevante.

Således bør behandlingen af kvinder med hyperplasi uden atypi primært fortsat rettes mod at reducere det absolut eller relativt forhøjede østrogen niveau, eller balancere dette med gestagenbehandling. Ligeledes bør eventuelle risikofaktorer for hyperplasi om muligt identificeres og behandles. Hos kvinder i østrogen behandling alene seponeres denne, adipøse kvinder tilrådes vægttab og behandling af hyperplasi uden atypi vil i hehhold til tidligere guidelines afhænge af patientens alder, risikofaktorer og hyperplasi type.

Flere oversigtsartikler er imidlertid publiceret efter 2003, vedrørende behandling af endometriehyperplasi (1,2), men der eksisterer fortsat ikke international konsensus vedrørende behandling af kvinder med endometrie hyperplasi uden atypi, idet såvel type som længde af gestagenbehandling diskuteres.

Tidligere har man behandlet postmenopausal endometriehyperplasi med højdosis oral gestagen eller hysterektomi. Nyere behandlingsmetoder med bl.a. gestagen spiral er dog tilkommet og evidensen for denne behandling belyses her.

Kliniske problemstillinger:

- Kan man ekspekttere (afvente behandling) ved påvist hyperplasi af såvel kompleks som simpel type hos postmenopausale kvinder ?
- Kan peroral behandling med gestagen bruges til behandling af endometriehyperplasi uden atypi hos postmenopausale kvinder ?
- Kan gestagenspiral bruges til behandling af endometriehyperplasi uden atypi hos postmenopausale kvinder ?

Resume af evidens

- Hyperplasi uden atypi (SH og CH) er tegn på ubalanceret østrogen påvirkning. Risikoen for progression til carcinom er ringe, med en kumulativ risiko op til 4.6% efter 20 års follow-up. (3b)
- Kortvarig lavdosis gestagenbehandling medfører ikke lavere progressionsrater eller større hyppighed af regression af hyperplasi uden atypi, end observation. (2b).
- 70% af kvinder med kompleks hyperplasi uden atypi regredierer uden behandling indenfor 3 måneder. (2b)
- Behandling med Mirena i mindst 6 mdr. synes at medføre komplet regression af hyperplasi uden atypi.(2b).
- GnRH behandling, Clomivid, og aromatase inhibitorer er mulige alternative behandlinger, men hyppigheden og sværhedsgraden af blødningsproblemer ved disse behandlinger er ikke tilstrækkeligt dokumenteret. (4)

Kliniske Rekommandationer:

<ul style="list-style-type: none">• Kvinder med hyperplasi af simpel type <i>kan</i> behandles med gestagen. Behandling med kontinuerlig gestagen bør foretrækkes frem for cyklisk, f.eks. i form af gestagenspiral.	B
<ul style="list-style-type: none">• Hyperplasi af kompleks type uden atypi bør kontrolleres med fornyet histologi efter 3-6 måneder, idet 30% ikke regredierer spontant efter 6 mdr.	B
<ul style="list-style-type: none">• Ved persisterende hyperplasi af kompleks type efter 3-6 mdr bør behandling institueres hos postmenopausale. Gestagenspiral bør foretrækkes og behandlingen bør strække sig over mindst 6 måneder.	B
<ul style="list-style-type: none">• Patienterne bør altid kontrolleres indtil hyperplasien er forsvundet – Hysteroskopisk kontrol bør overvejes.	D.
<ul style="list-style-type: none">• Patienterne bør informeres om sædvanlige risici i forbindelse med langtids hormonbehandling – herunder risiko for brystkræft. Der henvises til nedenstående litteratur gennemgang vedrørende gestagenspiral, og i øvrigt til Lægemiddelkataloget og DSOG guideline vedrørende peri- og post-menopausal hormonbehandling.	B.
<ul style="list-style-type: none">• Aromatase hæmmere, GnRH behandling, og Clomivid er mulige alternative behandlinger specielt hos adipøse kvinder med høj anæstesisirisiko.	D.

Baggrunds evidens:

Regressions/progressions studier:

Guidelines fra 2003 for diagnostik og behandling af endometriehyperplasi er vedrørende regressions og progressionsrater for endometriehyperplasi primært baseret på empiriske data fra undersøgelser som manglede kontrol grupper og med et begrænset antal inkluderede og kort follow-up.

Lacey et al. 2008 (3) er derimod et case-control studie hvor man har fulgt cases i mere end 1 år, efter de har fået konstateret endometriehyperplasi (EH) og får konstateret cancer ved hysterektomi. Kontrollerne er matchede til at følges samme længde efter konstateret EH, men har ikke cancer. Forskellen i forhold til

tidligere åbne studier er at man har kunnet justere for associationen mellem EH og risiko for cancer, for confounders så som adipositas, IDDM, gestagen behandling, alder etc. Man fandt at risikoen for at få konstateret cancer, efter mindst 1 år tidligere at have fået konstateret atypisk hyperplasi (AH) var signifikant forøget (RR= 14). Risikoen var størst risiko indenfor de første 5 år. I modsætning hertil fandt man ikke nogen signifikant association mellem tidligere konstateret simpel hyperplasi eller kompleks hyperplasi uden atypi. Samme progressionsrate findes i andre (mindre) observationelle studier (4).(2b) og (5) (4).

Undersøgelsen er senere udvidet med en beregning af de cumulative absolutte risiko estimater for at udvikle carcinom efter konstateret hhv. SH, CH og AH. Man beregnede at den cumulative risiko for endometrie carcinom efter op til 20 års follow-up; var 28% for kvinder med AH mod 5% blandt kvinder med SH eller CH. Der var ingen forskel i progressionsraten iht. kvindernes alder ved diagnosen (> eller < 50 år). Risikoestimerne i denne undersøgelse er de hidtil mest valide progressionsrater for endometriehyperplasi. Dog bør man tage i betragtning at 23% af kvinderne med hyperplasi ekskluderedes pga. samtidigt endometriecarcinom, og at gennemsnitsalderen for hyperplasi patienterne var lav, nemlig 52 år. (6) (3b).

I en amerikansk kohorte undersøgelse (4), undersøgte man associationen mellem behandling med oral gestagen og risiko for progression/persisterende hyperplasi blandt kvinder med hhv. CH (n=95)og AH (n=52) i forhold til kvinder som ikke blev behandlet med gestagen (CH=20 og AH=18). Opfølgning fandt sted efter mindst 6 mdr. ved enten biopsi eller hysterectomi og efter mindst 3 mdrs peroral gestagen behandling.(2b).

Man fandt ingen association mellem gestagen behandling og risiko for progression blandt kvinder med kompleks hyperplasi, hvorimod man fandt en dosis responseeffekt for mer end 3 mdrs. behandling blandt kvinder med atypisk hyperplasi (RR=0.39 (S) sv.t at 30 % af kvinder med AH som blev behandlet havde persisterende eller progredierende AH, hvorimod det var 68 % blandt kvinder som ikke blev behandlet. Dette svarer til at ca. 70 % af kvinderne med kompleks hyperplasi (CH) regredierede hvad enten de fik peroralt gestagen eller ej. Også i dette studie finder man at 14 % af kvinder med AH fik konstateret endometrioidt carcinom ved follow-up. (2b)

En udvidet undersøgelse af denne kohorte, med længere follow-up (median 5.3 år), flere inkluderede kvinder (1201 med CH og 242 med AH) blev publiceret i 2010 (22). Kvinderne var i alderen 18 til ældre end 70 år, og inkluderede således både præ- som postmenopausale. Man fandt at behandling med oralt gestagen (alle typer) nedsatte risikoen for endometrie carcinom med ca. 65% ved kompleks hyperplasi og 77% blandt kvinder med atypisk hyperplasi. Blandt kvinder med follow-up på mindst 1 år med kompleks hyperplasi var risikoen for endometrie cancer reduceret ved blot mindst 56 dages gestagen behandling (RR=0.29 (95% CI 0.12-0.68).

Randomiserede undersøgelser vedrørende regression hhv. progression af AH og CH i henhold til behandling med peroral behandling med gestagen findes ikke udover det tidligere gennemgåede studie (7) af Lindahl et al. 1990.(1b) som viste efter 3 måneder var endometriet normalt hos 61% af alle med tidligere hyperplasi efter abrasio alene, 39% havde fortsat hyperplasi hvorimod kun 2% havde fortsat hyperplasi i den den gruppe som var randomiseret til 3 måneders *høj*dosis MPA.

Studier vedrørende behandling med gestagenholdig IUD (Mirena) og endometrie hyperplasi.:

Der er ikke identificeret randomiserede undersøgelser vedrørende behandling med Mirena ved endometrie hyperplasi.

Der er siden sidste guideline publiceret flere mindre retrospektive observations undersøgelser af effekten af gestagenspiral på EH (5,8,9,10,11). Alle disse studier er uden kontrol gruppe, med et lille antal kvinder i hver histologi gruppe (N=18-22) og med varierende længde af follow-up (3-32 mdr.), samt forskellige diagnostiske metoder. Tolkning af undersøgelserne er yderligere vanskelig idet resultaterne ikke er stratificeret iht. menopause status.

De fleste studier finder dog 72-100 % komplet remission af såvel SH som CH ved 3-6 mdr's brug af Mirena (8,5,9) (4).

Et større prospektivt observationsstudie fra England (12) (2c) fandt blandt i alt 105 kvinder , 94%, 92% og 65% regressionsrater til normalt atrofisk endometrium, efter 2 års follow-up for hhv. SH, CH og AH ved insertion af Mirena, efter ved både endosug og hysteroskopi at have fået konstateret EH. Gennemsnitlig gik der 9 måneder (95% CI 7-11) fra konstateret hyperplasi til total regression.

Ved gennemgang af af præparater før og efter behandling ser man, i overensstemmelse hermed at gestagenbehandlingen histologisk medfører en nedsat kirtel-stroma ratio, nedsat kirtel cellularitet (hyppighed), nedsat til helt ophør af mitotisk aktivitet og tab af cytologisk atypi.(10).(4)

Vereide et al. har publiceret 3 undersøgelser (13,14,15)(3b) over det samme norske materiale af kvinder med EH behandlet med Mirena og retrospektivt sammenlignet med en gruppe af kvinder som havde fået cyklisk MPA. Man har i dette studie valgt at bruge D-score til at vurdere risikoen for progression til carcinom i stedet for konventionel histologi. D-score er en risikoberegning ud fra stroma volumen, kernestørrelse og overflade kirtelstruktur (14).

I alle studier fandtes komplet regression af hyperplasien efter 3 mdr. Mirena behandling hvorimod behandling med 10 dages cyklisk MPA, 10 mg dagl. Kun gav regression hos ca.50% af kvinderne.

Med baggrund i disse undersøgelser har man iværksat et prospektivt ikke randomiseret follow-up studie med tre arme, hvor hyperplasigraden er vurderet iht. D-score. En gruppe behandlet med Mirena, en gruppe med cyklisk MPA, 10

mg i 10 dage pr. måned og en observations gruppe (16)(2b). Denne undersøgelse har det største antal kvinder i hver arm og med den længste follow-up tid (op til 106 mdr.) Man fandt efter 6 måneders follow-up at 50% af hyperplasi tilfældene i observationsgruppen (n=107) regredierede spontant, mod 54% blandt de gestagen behandlede (n=85), og alle i gruppen behandlet med gestagenspiral (n=66). Efter mellem 58-106 måneders follow-up så man dog at blandt kvinder som fik fjernet gestagenspiralen efter 6 måneders behandling (n=22) var responsraten kun 66% , og ikke signifikant forskellig fra hverken peroral behandling eller observation. Blandt kvinder som beholdt sin gestagenspiral (n=44) var responsraten dog fortsat 100% efter 58-106 måneders behandling.

Endelig opgjorde Buttini et al. 2009 (8), data fra 7 undersøgelser publiceret 1987-2009, over patienter behandlet med gestagenspiral for ikke atypisk hyperplasi. I dette kvalitative review fandtes en regressionsrate på 96% (195/202) efter minimum 3 mdr follow-up. (3b)

Det kan på baggrund af disse nye studier konkluderes at gestagenspiral er den optimale behandling af endometriehyperplasi, hvorimod cyklisk lavdosis gestagen behandling er ækvivalent med observation. Mht. peroral kontinuerlig gestagen behandling (højdosering og lavdosis) henvises til 2003 guideline.

Mirena spiral og risiko for cancer:

I henhold til ovenstående bør det dog overvejes hvorvidt behandling med gestagenspiral udover de 6.mdr skal fortsætte, idet et nyligt studie (17) af Lyytinen et al. 2010 har vist at brug af gestagenspiral hos postmenopausale *kan* indebære en forøget risiko for brystcancer. (3b)

Lyytinen undersøgte sammenhængen mellem postmenopausal (alder 50-62 år) hormonbehandling (HT) i en populationsbaseret case-control undersøgelse med i alt 9956 cases og 29868 kontroller. Data vedr. medicinforbrug blev trukket via en national medicindatabase. I alt 329 cases og 708 kontroller havde anvendt gestagenspiral, og man fandt en signifikant øget risiko for cancer mammae på OR=1.53 (1.33-1.75) og denne risiko var signifikant ved såvel brug af kun gestagenspiral OR= 1.45 som ved samtidigt brug af østradiol , OR=2.15 . Resultaterne kan dog være biased af at man ikke kunne kontrollere for kendte risikofaktorer for cancer mammae og man har således ikke kunnet justere for eventuelle selektionsbias i form af at netop kvinder med øget risiko for c.mammae kan have anvendt denne form for hormon terapi.

Behandling af postmenopausal hyperplasi uden atypi med endometriresektion:

Er tidligere beskrevet i undersøgelserne af Cianferoni et al. 1999 (18) og Vilos et al. 2002 (19), som fandt at endometriresektion kan anvendes til behandling af postmenopausal hyperplasi. Disse undersøgelser baserer sig dog på i alt 35 kvinder og der er ikke identificeret nye randomiserede undersøgelser.

Behandling af postmenopausal hyperplasi med aromatase inhibitorer:

Hos adipøse kvinder med høj risiko for anæstesi og kirurgiske komplikationer ved operation kan aromatase inhibitorer være et alternativ.

Der er dog publiceret yderst få data, med ringe evidens niveau vedrørende denne behandling.

Agorastos et al. (20) har publiceret en lille pilot undersøgelse af i alt 11 kvinder (alder 45-72) ; 4 med EH, 5 med CH og 2 med AH. Alle kvinder blev behandlet med 1 mg Arimidex i et år og med follow-up på 10.2 måneder. Kontrol med UL og D&C efter 3, 6, 12 mdr. viste endometrium på 2,8 mm (2-4.5) og histologi med endometrie atrofi. (4)

Tilsvarende resultater fandtes i et andet lille retrospektivt studie af Barker et al. 2009.(21). Man fulgte 11 kvinder med EH, heraf 3 med AH, 2 med EH 1 med CH og 2 med ukendt EH. Kvinderne blev behandlet i varierende længde og med enten letrozole eller anastrozole og blev kun fulgt med UL. (4)

Referencer:

1. Gültekin M, Diribaş K, Dursun P, Ayhan A. Current management of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia (EIN). *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009;30(4):396-401.
2. Rodriguez MI, Warden M, Darney PD. Intrauterine progestins, progesterone antagonists, and receptor modulators: a review of gynecologic applications. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 May;202(5):420-8. Epub 2009 Dec 23.
3. Lacey JV Jr, Ioffe OB, Ronnett BM, Rush BB, Richesson DA, Chatterjee N, Langholz B, Glass AG, Sherman ME. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer.* 2008 Jan 15;98(1):45-53.
4. Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Garcia RH, Allison HK, Epplein M, Jordan D, Swisher E, Weiss NS. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol.* 2009 Mar;113(3):655-62
5. Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Apr 1;125(2):259-64. Epub 2005 Oct 24.
6. 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 Feb 10;28(5):788-92.

7. 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 and without high dose gestagen treatment. *Anticancer res* 1990; 10: 725-730.

8. Buttini MJ, Jordan SJ, Webb PM. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009 Jun;49(3):316-22. Review.

9. Wildemeersch D, Janssens D, Pyllyser K, De Wever N, Verbeeck G, Dhont M, Tjalma W. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up. *Maturitas.* 2007 Jun 20;57(2):210-3. Epub 2007 Jan 31

10. Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol.* 2007 Jul;31(7):988-98.

11. Haimovich S, Checa MA, Mancebo G, Fusté P, Carreras R. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia in peri- and postmenopausal women with a levonorgestrel intrauterine device. *Menopause.* 2008 Sep-Oct;15(5):1002-4.

12. Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, Gupta JK. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia--a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Aug;139(2):169-75.

13. Vereide AB, Arnes M, Straume B, Maltau JM, Ørbo A. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol Oncol.* 2003 Dec;91(3):526-33.

14. Vereide AB, Kaino T, Sager G, Ørbo A; Scottish Gynaecological Clinical Trials Group. Bcl-2, BAX, and apoptosis in endometrial hyperplasia after high dose gestagen therapy: a comparison of responses in patients treated with intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol Oncol.* 2005 Jun;97(3):740-50.

15. Vereide AB, Kaino T, Sager G, Arnes M, Ørbo A. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone

receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2006 May;101(2):214-23.

16. Ørbo 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. *Gynecol Oncol.* 2008 Oct;111(1):68-73.

17. Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala EI. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. *Int J Cancer.* 2010 Jan 15;126(2):483-9.

18. Cianferoni L, Giannini A, Franchini M. Hysteroscopic resection of endometrial hyperplasia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1999 May;6(2):151-4.

19. Vilos GA, Harding PG, Ettler HC. Resectoscopic surgery in women with abnormal uterine bleeding and nonatypical endometrial hyperplasia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002 May;9(2):131-7..

20. Agorastos T, Vaitis V, Pantazis K, Efstathiadis E, Vavilis D, Bontis JN. Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Feb 1;118(2):239-40.

21. Barker LC, Brand IR, Crawford SM. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2009 May;25(5):1105-9.

22. Reed SD, Newton KM, Garcia LR et al. Complex Hyperplasia With and Without Atypia. Clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2010;116:365-73

Appendiks:

[Flow-chart](#)