



Hvordan kontrollerer og behandler vi non-hysterektomerede kvinder i ren østrogen-behandling

Forfattere

Eva Dreisler, Margit Dueholm, Peter Helm, Peter Henriksen, Agnete Vedsted Jakobsen, Henrik Halvor Jensen, Annemette Jørgensen, Ellen Merete Madsen, Torben Munk, Hanne Rosbach, Annette Settness, Jane Buch Sørensen Og Lian Ulrich.

Korrespondance

Lian Ulrich

lian@dadlnet.dk

Status

Første udkast:	April 2005
Diskuteret på Hindsgavl mødet:	September 2005
Korrigeret udkast:	2005
Endelig guideline:	2005
Guidelines skal revideres senest:	2008

Indholdsfortegnelse

Indledning	side 2
Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
Litteratursøgningsmetode	side 2
Epidemiologi - Endometriehyperplasi i relation til østrogen behandlingslængde og dosis	side 3
Epidemiologi - Endometrieccancer i relation til østrogen behandlingslængde og dosis	side 5
Vaginal blødning i relation til endometriehistologi under østrogenbehandling	side 6
Kontrol metoder og kontrol hyppighed	side 7
Referencer	side 9
Appendiks	side 13

side **Fejl! Bogmærke er ikke defineret.**

Indledning

Baggrund

Behandling af non-hysterektomerede kvinder med systemisk østrogen uden gestagentilsætning anbefales ikke i Danmark pga. den øgede risiko for endometriehyperplasi og cancer – for yderligere information om dette emne henvises til HRT guidelines.

Alligevel er der non-hysterektomerede kvinder, der af forskellige årsager behandles med ren østrogen uden gestagentilsætning også i længere tid.

Formålet med denne guideline er at vurdere den med østrogen-monoterapi forbundne risiko for endometriehyperplasi og cancer i tidsmæssigt perspektiv og på denne baggrund foreslå evidens baserede kontrol metoder og tidsintervaller med henblik på at forebygge en øget hyppighed af avancerede tilfælde af endometriecancer.

Definitioner

Østrogen monoterapi: Systemisk virkende østrogen behandling administreret peroralt eller parenteralt (f.eks. transdermalt, nasalt eller vaginalt). Undtaget er vaginal behandling med lokalt virkende præparater, som f.eks. lavdosis østradiol \leq 50 mikrogram per uge eller vaginal østriol.

Kombinationsbehandling: Systemisk virkende østrogen behandling i kombination med gestagen hvad enten dette gives systemisk eller lokalt i form af gestagenspiral og hvad enten gestagen tilsættes sekventielt eller kontinuerligt.

Afgrænsning af emnet

Guidelinen omhandler postmenopausale non-hysterektomerede kvinder i nuværende eller tidligere behandling med systemisk østrogen uden gestagen-tilsætning og disses risiko for endometriehyperplasi/cancer samt anbefalet kontrol med henblik på diagnose. Guidelinen omfatter ikke præmenopausale kvinder eller kvinder i kombinationsbehandling med østrogen og gestagen og ej heller behandling af endometriehyperplasi/cancer.

Resumé af kliniske rekommandationer

Patienter i ren østrogen behandling bør ved vaginalblødning undersøges med vaginal ultralyd og evt. endometriebiopsi med mindre der foreligger sufficient endometriehistologisk diagnostik indenfor 1 år (A).

Se endvidere flowchart i appendiks 1.

Ved vedvarende blødning under ren østrogen behandling med negativ histologi bør hysteroskopisk vejledt endometriebiopsi overvejes, idet næsten 40 % af ptt., der bløder på ren østrogen behandling har hyperplasi af endometriet (A).

På grund af den forøgede incidens af karcinomudvikling bør alle ptt i ren østrogen behandling også de asymptomatiske undersøges med vaginal ultralyd og evt. endometriebiopsi efter 3 års behandling (B).

Ultralydsundersøgelsen bør suppleres med endometriehistologisk undersøgelse ved endometriemål >5 mm (A).

Ved behandling over 3 år bør patienten som hovedregel kontrolleres årligt (D).

Litteratursøgningsmetode

Medline Cochrane

Søgeord: MESH estrogen replacement AND endometrial hyperplasia (mesh) english language.

Epidemiologi - Endometriehyperplasi i relation til østrogen behandlingslængde og dosis

Problemstilling

Hvor mange får endometriehyperplasi under ren østrogen behandling i forhold til behandlingslængde og østrogen dosis, og hvad er risikoen for progression til cancer?

Resumé af evidens

Ved hormonsubstitution med ren østrogen er incidensen af hyperplasi 15-60 % per år. (ref. hyperplasi guideline i blødningsguideline.)

Dette dækker over store forskelle i incidens afhængig af østrogen dosis og behandlingslængde.

Hvis man ser bort fra de meget små studier ligger risikoen for hyperplasiudvikling med brug af moderate doser østrogen (0,625 mg CEE, 1 og 2 mg østradiol peroralt og 0,050 mg østradiol transdermalt) i størrelsesordenen 5-10 % for 6 mdrs. behandling, 10-40 % for 12 mdrs. og 25-45 % for mere end 12 mdrs. behandling. (evidens 1b).

Risikoen er lavere med lavere doser (evidens 1b) og formodentlig også højere med højere doser. (evidens 2b).

Ifølge en nylig Cochrane analyse (Lethaby 2004) var ren østrogenbehandling i middel eller høj dosering (1 og 2 mg østradiol var begge karakteriseret som middel dosering) sammenlignet med placebo associeret med signifikant øget risiko for endometriehyperplasi med højere risiko jo længere behandlingsvarighed og follow-up, som det ses af flg. tabel. (evidens 1a).

Odds Ratio (OR) for udvikling af hyperplasia endometrii i relation til behandlingslængde

Moderat dosis østrogen (Cochrane)	6 mdrs. behandling	24 mdrs. behandling	36 mdrs. behandling
Antal RCT	1	4	1
OR	5,4	9,6	15,0
95% CI	1,4-20,9	5,9-15,5	9,3-27,5

RCT = Randomised controlled Trial. CI = Confidence interval. Ref. Cochrane - Lethaby 2004

For yderligere dokumentation se venligst baggrundsmaterialet appendiks 2.

Uden behandling vil de persisterende tilfælde enten persistere eller progrediere til en mere alvorlig hyperplasi og evt. til adenokarcinom. Progressionsraten angives meget varierende og afspejler dels vanskelighederne ved differentieringen mellem atypisk hyperplasi af kompleks type (specielt hvor atypien er lidet udtalt og muligt med samtidig metaplasi) og hyperplasi af kompleks type i den ene ende af spektret og dels differentieringen mellem atypisk hyperplasi og højt differentieret endometrioidt adenokarcinom i den anden ende af spektret. (ref. blødningsguideline, hyperplasi baggrundsmateriale)

Endometriehyperplasi uden atypi af såvel simpel som kompleks type er benigne, ikke-prækankrøse læsioner. Risikoen for udvikling af endometriecancer på baggrund af simpel hyperplasi uden atypi er formodentlig kun få procent, og tilsvarende ved kompleks hyperplasi angivet til 3-22 % over flere år. (evidens 2b).

Atypisk hyperplasi af kompleks type derimod anses for et cancerforstadium og behandles i henhold til DGC retningslinier på samme måde som manifest karcinom med hysterektomi og

Hvordan kontrollerer og behandler vi non-hysterektomerede kvinder i ren østrogen-behandling

bilateral salpingoophorectomi med mindre særlige fertilitetshensyn hos unge gør sig gældende (ref. DGC guideline om corpus cancer). Risiko for progression angives i de fleste studier til over 30 % og ofte findes koeksisterende endometriecancer. (evidens 2b).

Statements:

Risiko for udvikling af hyperplasi stiger med østrogen dosis(1b).

Incidens af endometriehyperplasi under ren østrogenbehandling stiger med behandlingens længde (1b).

25-45 % udvikler endometriehyperplasi på mere end 12 mdr's behandling (1a).

Kliniske rekommandationer

Se side 2

Epidemiologi - Endometriecancer i relation til østrogen behandlingslængde og dosis

Problemstilling

Hvor mange får endometriecancer under ren østrogen behandling i forhold til behandlingslængde og østrogen dosis?

Resumé af evidens

Den forøgede risiko for endometriecancer for kvinder, der tidligere har modtaget østrogen behandling i mere end et år uden gestagen tilskud er 5-10 gange og vedvarer mere end ti år efter behandlingens seponering. (MWS 2005, E. Weiderpass 1999, D Grady 1995, S. Shapiro 1985).

Hvor hurtigt endometriecancer udvikles er vanskeligt at vurdere, da kun meget få kliniske studier med ren østrogen varer længe nok til, at endometriecancer når at udvikle sig, men baseret på få data fra kliniske studier er cancerudvikling sjælden under behandling med sædvanlige eller lavere doser østrogen de første 2-3 år.

Normalt angives en relativ risiko i forhold til ubehandlede på 2-3 efter 3 år og 5-10 efter 10 års behandling.

Vi har forsøgt at estimere cancerrisiko ved ren østrogen behandling på baggrund af danske tal. Et estimat på basis af disse tal fremgår af baggrundsmaterialet og er i størrelsesorden 1-3 % af behandlede efter 3 år og 4-10 % efter 5-10 år baseret på østrogen behandling i sædvanlige doser (1-2 mg østradiol, 0,625-1,25 mg konjugerede østrogener).

Risikoen for endometriecancer med lavere doser af de sædvanligvis brugte østrogentyper og med svagere østrogener må formodes at være lavere men fortsat tilstede og afhængig af behandlingslængde.

Statements:

Risiko for udvikling af endometriecancer stiger med østrogen dosis (2b).

Incidens af endometriecancer under ren østrogenbehandling stiger med behandlingslængden. (2a).

Der angives en relativ risiko for endometriecancer i forhold til ubehandlede på 2-3 efter 3 år og 5-10 efter 10 års behandling. (2b).

Kliniske rekommandationer

Se side 2

Vaginal blødning i relation til endometriehistologi under østrogenbehandling

Problemstilling

Betydning af blødning

Resumé af evidens

Postmenopausal blødning bør udredes i henhold til guidelines herfor. Der henvises til Blødnings guidelines og til baggrundsmaterialet.

Østrogenbehandlede kvinder med endometriehyperplasi bløder hyppigere end kvinder med normal endometriehistologi, men risiko for endometriehyperplasi eksisterer også uden blødning. (1b)

Hvis undersøgelse af endometriebiopsi udføres på alle østrogenbehandlede kvinder, der bløder, vil man finde ca. 90 % af tilfældene med endometriehyperplasi, men pga. den høje incidens af blødning hos behandlede også med normal histologi, vil man skønsomt hver 3-6 mdr. komme til at fortage histologisk vurdering af 35-50 % af alle behandlede kvinder. (Pickar AJOG 1997 og PEPI 1996) (1b).

Den prædiktive værdi af amenorrhé for normal histologi var op imod 95 %, men den prædiktive værdi af blødning indenfor 90 dage forud for hyperplasi diagnosen var kun knap 40 %, idet blødning forekom hyppigt blandt ren østrogen behandlede og "kun" 38,9 % af de, der blødte på ren østrogenbehandling op til 90 dage før endometriehistologien havde hyperplasi, mens de resterende godt 60 % havde normale histologiformer. Blødning var således forbundet med ca. 40 % risiko for hyperplasi, mens amenorrhé stadig var forbundet med 5 % risiko for hyperplasi. (Pickar AJOG 1997).

Risiko for endometriehyperplasi og cancer eksisterer således også uden blødning og er formodentlig i størrelsesorden 5-10 % hyperplasier og 0,1-1 % cancere. (Evidens 1b for hyperplasi og 3 for cancer)

Statements.

Blødning forekommer i løbet af 3-6 mdr. hos 35-50 % af kvinder i ren østrogenbehandling (1b).

Den prædiktive værdi af amenorrhé for normalt endometrium er høj, men amenorrhé udelukker ikke med sikkerhed endometriehyperplasi eller cancer (1b).

Hos rent østrogenbehandlede er der risiko for endometriehyperplasi også uden blødning. Denne risiko er formodentlig i størrelsesorden 5-10 % (1b).

Hos rent østrogenbehandlede er der risiko for endometriecancer også uden blødning. Denne risiko er formodentlig i størrelsesorden 0,1-1 % (3).

½

Kliniske rekommandationer

Se side 2

Kontrol metoder og kontrol hyppighed

Problemstilling

4) Kontrolmetoder og hyppighed af kontrol

Resumé af evidens

Metoder:

Endometriehistologi:

Endometriehistologi anvendes til diagnostik af endometriecancer.

Endometriebiopsi kan foretages i form af f.eks. pipelle eller sugebiopsi, hvilket sjældent kræver anæstesi. Disse metoder udelukker endometriecancer hos ca. 99 % af de postmenopausale kvinder med vaginalblødning. (Clark 2002a, b, Dijkhuizen 2000, Clark 2004).

Endometriehistologi kan også traditionelt foretages med curette (abrasio). Det sidste kræver oftest som minimum lokal bedøvelse. Abrasio har formentlig marginal højere sikkerhed.

Hysteroskopi alene har i erfarne hænder en sikkerhed i diagnostik af endometriecancer på linie med sugebiopsi (Clark 2002).

Men højest sikkerhed har hysteroskopisk vejledt endometriebiopsi med histologisk undersøgelse af fokale forandringer. (Schwarzler, Epstein 2001 a,b)

Der henvises i øvrigt til DSOG's Blødningsguideline afsnit om Metoder og Ultralydsguideline.

Ved abrasio/sugebiopsi sendes en mindre og vilkårlig del af endometriet til histologisk undersøgelse. (Stock 1975)

Hyperplasi og endometriecancer kan være lokaliseret til et mindre område af uterinkaviteten, ligesom der kan være forskellige grader af hyperplasi i forskellige områder af uterinkaviteten. Ved gentagne abrasioer findes derfor ofte vekslende hyperplasi-grader. Vurdering af hyperplasi-grad er desuden svært og der er betydelig interobserver variation. (Kendall 1998, Skov 1997).

Transvaginal Ultralyd:

Endometrietykkelse på under 5 mm udelukker endometriecancer hos mellem 99,2- 99,6 % af postmenopausale patienter med vaginal blødning. Samme cut-off niveau anvendes hos kvinder i hormonbehandling. (Smith-Bindman R 1998, Gupta JK 2002, Tabor A 2002).

Hos kvinder i ren østrogen behandling er der en proliferation af endometriet, og endometriet vil ofte være let breddeøget. Ultralyd vil derfor i formentlig kun i en mindre del af tilfældene kunne spare patienten for endometriebiopsi.

Risiko for endometriecancer i den totale population af østrogenbehandlede kvinder er på linie med den tilsvarende risiko i den postmenopausale population med vaginalblødning (appendiks), hvorfor man må anvende samme cut-off niveau for endometriebiopsi.

Et markant bredt endometrium over 8-10 mm er korreleret til intrakavitær patologi, som kan være såvel som eller både og benign, præmalign og malign.

Hos kvinder i ren østrogen behandling vil der være en høj risiko for maligne eller præmaligne forandringer ved et markant bredt endometrium. Præmaligne eller maligne forandringer kan være fokale eller lokaliseret til polyp. Ved endometriesug/abrasio, som er blinde metoder er der risiko for at overse patologi. Ultralydsscanning hos patienter i ren østrogen behandling kan

Hvordan kontrollerer og behandler vi non-hysterektomerede kvinder i ren østrogen-behandling

i denne sammenhæng bruges til at vurdere behovet for yderligere diagnostik inklusiv vandscanning og hysteroskopi.

Kontrol interval:

Kontrol interval vælges ud fra

- a) Viden om tidsinterval for cancerudvikling og progression
- b) Sikkerheden af de diagnostiske metoder

Østrogenrelateret endometriecancer udvikler sig og progredierer formodentlig langsomt, hvorfor cancerudvikling til avancerede stadier er lidet sandsynlig på under 1 år (se side 5). Den negative prædiktive værdi af de diagnostiske metoder kendes ikke i en population af østrogen behandlede, men må sandsynligvis kunne sidestilles med en population af postmenopausale kvinder med vaginalblødning (se appendiks).

Sikkerheden af hysteroskopisk vejledt endometriebiopsi er højest (2b).

Kliniske rekommandationer

Se side 2

Referencer

Archer DF, McIntyre-Seltman K, Wilborn WW Jr, Dowling EA, Cone F, Creasy GW, Kafrisen ME. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Aug; 165(2):317-20

Archer DF, Lobo RA, Land HF, et al. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating the endometrium of postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Menopause* 1999; 6:201–8

Clark TJ, Man CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK: Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a quantitative review. *BJOG* 2002, 109;313-321

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; 288: 1610-1621.

Clark TJ. Outpatient hysteroscopy and ultrasonography in the management of endometrial disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:305-11

Clisham PR, Cedars MI, Greendale G, Fu YS, Gambone J, Judd HL. Long-term transdermal estradiol therapy: effects on endometrial histology and bleeding patterns. *Obstet Gynecol.* 1992 Feb; 79(2):196-201.

Corson SL, Richart RM, Caubel P, Lim P. Effect of a unique constant-estrogen, pulsed-progestin hormone replacement therapy containing 17beta-estradiol and norgestimate on endometrial histology. *Int J Fertil Womens Med.* 1999 Nov-Dec; 44(6):279-85

de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2003; 110:938-947.

DGC guideline på www.dgc-dk.dk Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri

Dijkhuizen FEHLJ, Mol BWJ, Briolmann HAM, Heintz APM: The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia *Cancer* 2000; 89; 1765-72

DSOG's guideline: Udredning og behandling af kvinder med blødningsforstyrrelser. Findes på DSOG's hjemmeside www.DSOG.dk herunder Dokumentation – ENDOMETRIEHYPERPLASI Af: Anni Grove, Lisbeth Nilas og Lian Ulrich

Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Transvaginal sonography, saline contrast sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of women with postmenopausal bleeding and endometrium > 5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Aug; 18(2):157-62.

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 Dec; 80(12):1131-6.

Hvordan kontrollerer og behandler vi non-hysterektomerede kvinder i ren østrogen-behandling

Ettinger B, Golditch IM, Friedman G. Gynecologic consequences of long-term, unopposed estrogen replacement therapy. *Maturitas*. 1988 Dec;10(4):271-82.

Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Feb;166(2):479-88

Fleischer AC, Wheeler JE, Linsay I, MacDonald B:
An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms.
Am J Obstet Gynecol 2001;184:70-4.

Gelfand MM, Ferenczy A. A prospective 1-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: effects on the endometrium. *Obstet Gynecol*. 1989 Sep;74(3 Pt 1):398-402

Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995;85:304-13.

Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Sep;81(9):799-816. Review.

Huang SJ, Amparo EG, Fu YSF. Endometrial hyperplasia: Histologic classification and behavior. *Surg Pathol* 1988; 1:215-229.

Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol*. 2005 Apr;105(4):779-87.

Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, Kurman RJ. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma.
Am J Surg Pathol. 1998 Aug;22(8):1012-9.

Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, et al. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1984;64:1-11

Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-412.

Kurman RJ, Felix JC, Archer DF, Nanavati N, Arce JC, Moyer DL. Norethindrone Acetate and Estradiol-Induced Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol* 2000;96:373-9.

Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD000402. DOI: 10.1002/14651858.CD000402.pub2.

Lindahl B & Willen R. Spontaneous endometrial hyperplasia. A prospective 5 year follow-up of 246 patients after abrasio only, including 380 patients followed for 2 years. *Anticancer Res* 1994; 14: 2141-2146.

McBride J. Premenopausal cystic hyperplasia and endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynecol* 1959; 66:288-296.

Meuwissen JHJM, Oddens BJ, Klinkhamer PJJM. Endometrial thickness assessed by transvaginal ultrasound insufficiently predicts occurrence of hyperplasia during unopposed oestrogen use. *Maturitas* 24 (1996) 21-30

Hvordan kontrollerer og behandler vi non-hysterektomerede kvinder i ren østrogen-behandling

Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27

Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543–51

Patriarca MT, de Lima GR, Stavale JN, Goncalves WJ, Freitas V, Soares JM, Simoes MJ, Baracat EC. Ultrasonographic and morphological studies of the postmenopausal endometrium using unopposed estrogen replacement therapy with regular pause: a prospective preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 (98) 119-23

Pickar JH, Archer DF Is bleeding a predictor of endometrial hyperplasia in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy? *Am J Obstet gynecol* 1997; 177: 1178-83

Pickar JH, Yeh IT, Wheeler JE, Cunnane MF and Speroff L: Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results *Fertil Steril* 2003;80(5):1234–40.

Portman DJ, Symons JP, Wilborn W and Kemp NJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study that assessed the endometrial effects of norethindrone acetate plus ethinyl estradiol versus ethinyl estradiol alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:334-42.

Schwarzler P, Concin H, Bosch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins WP, Bourne TH. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998 May; 11(5):337-42.

Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenshein NB et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N.Engl.J.Med*. 1985;313:969-72.

Sherman AI, Brown S. The precursors of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:947-956.

Shulman LP, Yankov V and Uhl K. Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17beta-estradiol/levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: the results of two multicenter, double-blind, randomized, controlled trials. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 2002; 9(3): 195–207

Skov BG, Broholm H, Engel U, Franzmann MB, Nielsen AL, Lauritzen AF, Skov T. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 1997 Jan; 16(1):33-7.

Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280:1510-1517.

Smith-Bindman R., Weiss E., Feldstein V. : How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:558-65.

Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975;45:537-41.

Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002; 99:663-670

Tabata T, Yamawaki T, Yabana T, Ida M, Nishimura K, Nose Y. Natural history of endometrial hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 85-88.

Hvordan kontrollerer og behandler vi non-hysterektomerede kvinder i ren østrogen-behandling

Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, Yoshikawa H, Yajima A, et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study: Endometrial Hyperplasia Study Group. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997; 23: 223-230.

Triwitayakorn A, Rojansakul A. Management of endometrial hyperplasia: A retrospective analysis. *J Med Assoc Thia* 1999; 82: 33-39.

Utian WH, Burry KA, Archer DF, Gallagher JC, the Esclim Study Group, Boyett RL, Guy MP, Tachon GJ, Chadha-Boreham HK and Bouvet AA Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 71-9.

Weiderpass E, Adami HO, Baron JA et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 1131-7.

Wentz WB. Progestin Therapy in endometrial hyperplasia *Oncol Gynecol* 1974; 2: 362-367.

The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12

Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1213-23

Writing Group for The Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33

The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 1996 Feb 7; 275(5): 370-5.

Ørbo A, Baak LPA, Kleivan I, Lysne S, Prydz PS et al.. Computerized morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long term retrospective study from northern Norway. *J Clin Pathol* 2000; 53: 697-703.

Appendiks

Appendiks 1

Flowchart : kontrol af ptt. i ren østrogen behandling



Appendiks 2

Baggrundslitteratur for Guideline: Hvordan kontrollerer og behandler vi non-hysterektomerede kvinder i ren østrogen-behandling

Forfattere : Lian Ulrich og Margit Dueholm

Det er velkendt, at behandling af non-hysterektomerede postmenopausale kvinder med systemisk østrogen uden gestagentilsætning øger risikoen både for endometriehyperplasi og endometriecancer, og den generelle anbefaling er nu som tidligere, at kvinder, der ikke er hysterektomerede, behandles med en kombination af østrogen og gestagen ved behov for hormonbehandling af klimakterielle gener eller forebyggelse af osteoporose (Ref. HRT guidelines). Alligevel har der både i Danmark og i udlandet altid været kvinder, der af forskellige årsager som f.eks. gestagen intolerans og svære klimakterielle gener har været behandlet med østrogen uden gestagen.

Efter publikationen af de to dele af WHI studiet og MWS, hvor kombinationsbehandling med både østrogen og gestagen findes at øge risikoen for brystcancer og hjertekarsygdom mere end østrogen monoterapi, er det sandsynligt, at brug af ren østrogen til non-hysterektomerede postmenopausale kvinder kan tage til, selvom den foreliggende litteratur ikke giver tilstrækkelig evidens til at ændre vores generelle rekommandation af kombinationsbehandling til non-hysterektomerede kvinder.

Der findes ikke i øjeblikket konsensus vedrørende kontrol af non-hysterektomerede kvinder i østrogen monoterapi med henblik på tidlig diagnose af østrogeninduceret endometriehyperplasi og cancer.

Formålet med denne guideline er at vurdere den med østrogen monoterapi forbundne risiko for endometriehyperplasi og cancer i tidsmæssigt perspektiv og på denne baggrund foreslå evidensbaserede kontrolmetoder og tidsintervaller.

I den forbindelse vil vi forsøge at besvare følgende fire spørgsmål:

- 1) Hvor mange får endometriehyperplasi under ren østrogen behandling i forhold til behandlingslængde og østrogen dosis, og hvad er risikoen for progression til cancer?
- 2) Hvor mange får endometriecancer under ren østrogen behandling i forhold til behandlingslængde og østrogen dosis?
- 3) Hvad er betydning af blødning?
- 4) Hvilke kontrolmetoder og hyppighed af kontrol skal foretages?

Ad 1)

Ved hormonsubstitution med ren østrogen er hyperplasi incidensen 15-60 % per år. (ref. hyperplasi guideline i blødningsguideline.)

Dette dækker over store forskelle i incidens afhængig af østrogen dosis og behandlingslængde. Ifølge en nylig Cochrane analyse (Lethaby 2004) var ren østrogenbehandling i middel eller høj dosering (1 og 2 mg østradiol var begge karakteriseret som middel dosering) sammenlignet med placebo associeret med signifikant øget risiko for endometriehyperplasi med højere risiko jo længere behandlingsvarighed og follow-up, som det ses af flg. tabel.

Hvordan kontrollerer og behandler vi non-hysterektomerede kvinder i ren østrogen-behandling

Odds Ratio (OR) for udvikling af hyperplasia endometrii i relation til behandlingens længde

Moderat dosis østrogen (Cochrane)	6 mdrs behandling	24 mdrs behandling	36 mdrs behandling
Antal RCT	1	4	1
OR	5,4	9,6	15,0
95 % CI	1,4-20,9	5,9-15,5	9,3-27,5

RCT = Randomised controlled Trial. CI = Confidence interval. Ref. Cochrane - Lethaby 2004

Baseret på kliniske studier af vekslende størrelse og kvalitet findes risikoen for hyperplasi i forhold til behandlingens længden angivet meget varierende:

3 mdr.	6 mdr.	12 mdr.	18-22 mdr.	24 mdr.
7-45 %	7-20 %	7-57 %	13-42 %	3-27 %

Den øgede risiko for hyperplasi optræder allerede efter 3 måneders ren østrogen behandling, hvor hyperplasi er fundet hos 7-45 % af behandlede (Utian W Am J Obstet Gynecol 1999 og Meuwissen JH Maturitas 1996).

Efter 6 mdr. er fundet incidens på 7-20 % (Pickar JH Fertal Steril 2003, Shulman LP Menopause 2002, Portman DJ Am J Obstet Gynecol 2003, Patriarca MT Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001, Meuwissen JH Maturitas 1996 Gelfand M Obstet Gynecol 1989 og Woodroff JD Am J Obst Gynecol 1994).

Efter 12 mdr. var incidensen af hyperplasi på 7-57 % (Woodroff JD Am J Obst Gynecol 1994, Pickar JH Fertal Steril 2003, Shulman LP Menopause 2002, Portman DJ Am J Obstet Gynecol 2003, Patriarca MT Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001, Kurman RJ Obstet Gynecol 2000, Meuwissen JH Maturitas 1996, Archer DF Obstet Gynecol. 1999, Corson SL Int J Fertal Womens Med 1999, Gelfand M Obstet Gynecol 1989).

Efter 18 – 22 måneder 13-42 % (Ettinger B Am J Obstet Gynecol. 1992, Clisham PR Obstet Gynecol 1992, Patriarca MT Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001).

Efter 24 mdr. 3-27 % hyperplasi incidens (Pickar JH Fertal Steril 2003) og 36 mdr. 23 % (PEPI JAMA 1996).

I de studier, der angiver hyperplasi type, er 80-100 % simpel hyperplasi uden atypi, bortset fra PEPI, der også er det længst varende. Mens de fleste tilfælde af hyperplasi i ovennævnte studier således var af simpel type uden atypi, viser data fra PEPI studiet også kompleks hyperplasi med og uden atypi. Af de 119 ptt. i PEPI studiet randomiseret til ren østrogen behandling med 0,625 mg konjugerede østrogener udviklede 33 simpel hyperplasi, 27 kompleks og 14 atypisk hyperplasi. En patient i placebogruppen udviklede cancer, en simpel og en kompleks hyperplasi.

Ovenstående tal dækker imidlertid over varierende typer og doser af østrogen, og indenfor de enkelte grupper genfindes, som angivet af Lethaby i Cochrane analysen, øget risiko for hyperplasi i relation til behandlingens længden.

Baseret på nyere og større studier angivet i nedenstående tabel må hyperplasi-raten for de i Danmark sædvanligvis anvendte doser østrogen antages at være 5-10 % efter 6 mdr., 10-25 % efter 12 mdr. og 25 % eller mere efter 24 mdr.

	6 mdr.	12 mdr.	24 mdr.
Pickar 2003 0,625mg n=67		10,45 %	27,27 %
Shulman 2002 0,045 mg transderm. N=148		12,8 %	
Portman 2003 10 mikrogram EE n=119		19 %	
Woodroff 1994 0,625 mg CEE n=298	7 %	20 %	
Archer 1999 0,050 mg transderm n=155		37,9 %	

Hvordan kontrollerer og behandler vi non-hysterektomerede kvinder i ren østrogen-behandling

Kurman 2000 1 mg østradiol n=247		14,6 %	
Gelfand 1989 0,625 mg CEE		30 %	

Incidensen af hyperplasi er også afhængig af østrogen dosis.

Pickar JH (Fertil Steril 2003) viste hyperplasierater på hhv. 3 %, 15 % og 27 % efter 24 mdr. med hhv. 0,3, 0,45 og 0,625 mg CEE., mens Gelfand M (Obstet Gynecol 1989) fandt rater på 30 % og 57 % med hhv. 0,625 mg CEE og 1,25 mg CEE efter 6 mdr.

Med transdermal østradiol 0,045 - 0,05 mg er fundet rater på 13-42 % efter 12-22 mdr.

(Shulman LP Menopause 2002, Clisham PR Obstet Gynecol 1992, Archer DF Obstet Gynecol. 1999) og med 1 mg østradiol peroralt 15-28% efter 12 mdr. (Kurman RJ Obstet Gynecol 2000 Corson SL Int J Fertil Womens Med 1999).

Fælles for alle ovennævnte studier bortset fra PEPI studiet er, at der ikke i studieperioden udvikledes cancer.

Hvis man ser bort fra de meget små studier ligger risikoen for hyperplasiudvikling med brug af moderate doser østrogen (0,625 mg CEE, 1 og 2 mg østradiol peroralt og 0,050 mg østradiol transdermalt) nok i størrelsesorden 5-10 % for 6 mdrs. behandling, 10-40 % for 12 mdr. og 25-45 % for mere end 12 mdrs. behandling.

Risikoen er lavere med lavere doser og formodentlig også højere med højere doser.

Uden behandling vil de persisterende tilfælde enten persistere eller progredierte til en mere alvorlig hyperplasi og evt. til adenokarcinom. Progressionsraten angives meget varierende og afspejler dels vanskelighederne ved differentieringen mellem atypisk hyperplasi af kompleks type (specielt hvor atypien er lidet udtalt og muligt med samtidig metaplasi) og hyperplasi af kompleks type i den ene ende af spektret og dels differentieringen mellem atypisk hyperplasi og højt differentieret endometrioidt adenokarcinom i den anden ende af spektret. (ref. blødningsguideline, hyperplasi baggrundsmateriale)

Endometriehyperplasi uden atypi af såvel simpel som kompleks type er benigne, ikke-prækankrøse læsioner, hvor patienterne kun har ganske lille risiko for at udvikle endometriekarcinom, også selv om hyperplasien er resistent mod behandling og persisterer. Omvendt vil disse tilfælde antagelig repræsentere en subgruppe med øget risiko for progression. Risikoen for udvikling af endometrie-cancer på baggrund af simpel hyperplasi uden atypi er formodentlig kun få procent, og tilsvarende ved kompleks hyperplasi angivet til 3-22 % over flere år.

Risiko for progression til endometrie-cancer ved forskellige typer af endometriehyperplasi

	Simpel	Kompleks	Kompleks atypisk
Kurman 1985	1 % på 11 år	3 % (1/29) på 8 år	(10/39) 29 %
Ørbo A 2000	0 % flere år	10 % flere år	44 % (16/36)
Tabata T et al. 2001	0 af 48 på 3 år	0 af 17 på 3 år	9 % (1/11)
Sherman & Brown 1979 (2-18 år)	Cystisk hyperplasi (2/44) 10 %	(25/113) 22 %	57 %
Lindahl & Willens 1994			33 % (11/33)
Terakowa 1997			20 % (1/5)

Simpel og kompleks hyperplasi:

Tilsvarende lave tal for progression til karcinom er fundet af andre (Huang SJ et al, 1988). I et ældre materiale med over 500 tilfælde med cystisk glandulær hyperplasi fandtes ikke højere risiko for cancer end i baggrundsbefolkningen (McBride JM 1959). Andre har fundet, at 10% med cystisk hyperplasi progredierer til mere alvorlig hyperplasi (Triwitayakorn A & Rajansakul

A 1999), såfremt de følges længe nok.

Atypisk hyperplasi:

Langt højere progressionsrater er fundet i enkelte ældre studier (82% Wentz WB 1974, 57% Sherman AI et al.1979).

Atypisk hyperplasi af kompleks type anses for et cancerforstadium og behandles i henhold til DGC retningslinier på samme måde som manifest karcinom med hysterektomi og bilateral salpingoophorectomi med mindre særlige fertilitetshensyn hos unge gør sig gældende (ref. DGC guideline om corpus cancer). Risiko for progression angives i de fleste studier til over 30% og ofte findes koeksisterende endometriecancer.

Ad 2)

Den forøgede risiko for endometriecancer for kvinder, der tidligere har modtaget østrogen behandling i mere end et år uden gestagen tilskud er 5-10 gange og vedvarer mere end ti år efter behandlingens seponering. (E. Weiderpass 1999, D Grady 1995, S. Shapiro1985, MWS 2005).

Baseret på 709 cancere og 3368 kontroller fandt E. Weiderpass (1999) tydelig sammenhæng mellem dosis og varighed af østrogen behandling og endometrie cancer udvikling. Fem eller flere års behandling var forbundet med en OR på 6.2 for østradiol (95% confidence interval [CI] = 3.1-12.6) og OR på 6.6 for konjugerede østrogener (95% CI = 3.6-12.0). Hun fandt også, at den forøgede risiko ved behandling mere end 5 år fortsat var til stede med en OR over 6 mere end 5 år efter seponering.

I Gradys metaanalyse er risikoen for endometriecancer ved østrogen monoterapi beregnet til RR på 2,3 (2,1 – 2,5), men dette dækker over en kraftig stigning i risiko over tid med RR på 9,5 efter 10 års behandling og fortsat samlet øget RR på 2,3 mere end 5 år efter ophørt behandling. Hun fandt også RR på 2,7 (CI 0,9-8,0) for død af endometriecancer blandt østrogenbrugere.

Tilsvarende øget risiko både under og efter behandling er tidligere påvist af Shapiro, som fandt at 31% af 425 kvinder med endometriecancer tidligere havde brugt konjugerede østrogener i forhold til 15% af 792 kontroller. Rate ratio (RR) var 3,5 (CI 2,6-4,7). For et års behandling eller mere var RR for stadium 1 og 2 cancer 5,2 (3,7-7,2) og for stadium 3 og 4 3.1 (1.5 - 6.4). Også Shapiro fandt persisterende risiko efter ophørt behandling.

Endelig viser det nyligt publicerede Million Women Study (2005) baseret på 33 tilfælde af endometriecancer i en population på 14.200 en relativ risiko (RR) på 1,45 (1,02-2,06).

Hvor hurtigt endometriecancer udvikles er vanskeligt at vurdere, da kun meget få kliniske studier med ren østrogen varer længe nok til, at endometriecancer når at udvikle sig. I PEPI studiet opstod en cancer efter 3 år. Det samme var tilfældet i det Skandinaviske Longcycle studie i gruppen, der kun fik gestagen hver 3. måned. Normalt angives en relativ risiko i forhold til ubehandlede på 2-3 efter 3 år og 5-10 efter 10 års behandling.

Et estimat på basis af disse tal fremgår af nedslående tabel:

Forudsætning:

(Der angives en relativ risiko for endometriecancer i forhold til ubehandlede på 2-3 efter 3 år

Hvordan kontrollerer og behandler vi non-hysterektomerede kvinder i ren østrogen-behandling

og 5-10 efter 10 års behandling. Vi formoder at 25-45% udvikler endometriehyperplasi på mere end 12 mdr. behandling.)

Nedslående tabel angiver incidens af corpus cancer i DK (1999) i forskellige aldersgrupper:

	Total	50-59	60-69	70-79	80-
antal		361 913	246 529	207 413	139 262
c. corpus uteri		137	163	193	63
Incidens pr. 10 000		37.9	66.1	93,1	45.2
Estimeret incidens pr. 10 000 i ren østrogen 5-10 år (forudsætning x10)	4-10%	379	661	931	452
Estimeret incidens pr. 10 000 i ren østrogen 3 år (forudsætning x 3)	1-3 %	114	198	279	136
Estimeret incidens af endometriehyperplasi efter 1 års behandling	25-45%				

Ovenstående er baseret på østrogen behandling i sædvanlige doser (1-2 mg østradiol, 0,625-1,25 mg konjugerede østrogener).

Risikoen for endometriecancer med lavere doser af de sædvanligvis brugte østrogentyper og med svagere østrogener må formodes at være lavere men fortsat tilstede og afhængig af behandlingens længde.

I et nylig publiceret randomiseret placebo kontrolleret studie af 417 postmenopausale 60-80 årlige kvinder udviklede en kvinde fokal atypisk hyperplasi og en corpus cancer på 14 mikrogram transdermal østradiol daglig i løbet af 2 år svarende til i alt ca. 1% af de behandlede, mens ingen i placebogruppen udviklede hyperplasi eller cancer. Kvinden med c. corporis uteri pletblødte de sidste mdr. før diagnose. (ref. Johnson SR Obstet Gynecol 2005).

Også ved behandling med det svage østrogen Østriol 1-2mg peroralt er vist øget risiko for atypisk hyperplasi og cancer med OR på hhv. 8,3 (4,0-17,4) og 3,0 (2,0-4,4). (ref. Weiderpass E Lancet 1999).

Ad 3) Betydning af blødning. Kan slettes.

Postmenopausal blødning bør udredes i henhold til guidelines herfor. Østrogenbehandlede kvinder med endometriehyperplasi bløder hyppigere end kvinder med normal endometriehistologi.

I et retrospektivt materiale fra Kaiser Permanente Medical Center, San Francisco, CA fandtes således signifikant øget risiko ($p < 0.001$) for vaginal blødning (OR 7,8), udskrabning (OR 4,9), hysterektomi (OR 6,6, prevalens 28,2% versus 5,3%) og endometriecancer (OR 7,7 udviklet hos 9,9% versus 1,4%) hos østrogenbrugere (gennemsnitlig dosis på 0,9 mg konjugerede østrogener) i forhold til ubehandlede. (Ettinger 1988).

Af 283 kvinder behandlet med 0,625 mg konjugerede østrogener op til et år udviklede 57

svarende til 20% hyperplasi. Af disse blødte 49 svarende til 88% indenfor de sidste 90 dage, før diagnosen blev stillet ved rutinebiopsi, mens tilsvarende 77 af 225 svarende til 34% af kvinder med normal endometriehistologi blødte. I dette studie fandtes den prædiktive værdi af amenorrhé for normal histologi at være 95%, mens den prædiktive værdi af blødning indenfor 90 dage forud for hyperplasidiagnosen kun var 39%. (Pickar AJOG 1997).

I PEPI studiet blødte mellem 36 og 54% af kvinder i ren østrogenbehandling indenfor hver 6 mdrs. interval, i de 3 år studiet varede. Det samme var kun tilfældet for 1-9% i placebogruppen. Af de 119 ptt. randomiseret til ren østrogenbehandling med 0,625 mg konjugerede østrogener udviklede 33 simpel hyperplasi, 27 kompleks og 14 atypisk hyperplasi. En patient i placebogruppen udviklede cancer, en simpel og en kompleks hyperplasi.

Ved ren østrogen behandling er amenorrhé således hyppigere ved normal histologi end ved hyperplasi og cancer, men den diagnostiske sikkerhed er lav. Hvis undersøgelse af endometriebiopsi på alle østrogenbehandlede kvinder, der bløder, vil man finde ca. 90% af tilfældene med endometriehyperplasi, men pga. den høje incidens af blødning hos behandlede også med normal histologi, vil man skønsmæssigt hver 3-6 mdr. komme til at fortage histologisk vurdering af 35-50% af alle behandlede kvinder, hvilket den forventede hyppighed af endometriecancer i samme population ikke retfærdiggør. (Pickar AJOG 1997 og PEPI 1996).

I et screeningsstudie af 565 østrogenbrugere og 2021 ubehandlede asymptomatiske kvinder fandtes det første år 18 stumme endometriecancere og i løbet af de næste 2 år yderligere 3. (Koss LG Obstet Gynecol 1984). Heraf fandtes 6 hos østrogenbrugere (1,06%) og 15 hos ubehandlede (0,74%) svarende til OR (østrogenbrug) på 1,3.

Ved screening af 801 asymptomatiske postmenopausale kvinder forud for et hormonstudie fandt Archer DF (1991) atypi hos 5 og af disse havde en cancer corporis uteri svarende til 0,13%. Herudover fandtes 41 tilfælde af hyperplasi. At Archers tal for cancer ligger lavere end Koss', kan måske forklares med selektion, da data stammer fra første besøg i ovennævnte studie, og patienterne derfor skulle opfylde studiets inclusions- og eksclusionskriterier, bl.a. måtte de ikke være i hormonbehandling.

Ligesom Archer har Fleischer (2001) benyttet screening forud for et større studie til evaluering af endometriet hos asymptomatiske. Blandt 1926 screenede havde 93 endometrietykkelse på ≥ 6 mm. Af de 93 blev 42 yderligere undersøgt (45%) og en havde endometriecancer (2,4%). Det samme var tilfældet blandt 1750 af de resterende 1833, hvor man fandt en cancer og 4 med atypisk hyperplasi (hhv. 0,06% og 0,23%). Pga. den manglende opfølgning specielt af de kvinder med endometrieecko over 6 mm kan totale tal for screening i denne undersøgelse ikke vurderes, men den støtter antagelsen om, at asymptomatisk hyperplasi og endometriecancer findes.

Udfra litteraturen i øvrigt har det været estimeret, at ca 15% af endometriecancere er asymptomatiske med hensyn til blødning (Smith-Bindman på baggrund af tidligere data).

Risiko for endometriehyperplasi og cancer eksisterer således også uden blødning og er formodentlig i størrelsesorden 5-10% hyperplasier og 0,1-1% cancere.