

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра перинатологии акушерства и гинекологии лечебного факультета

Рецензия Коновалова Вячеслава Николаевича, ассистента кафедры

на реферат ординатора 2 года обучения

по специальности "Акушерство и гинекология"

Филимоновой Юлии Вячеславовны

Тема реферата: «Рак эндометрия»

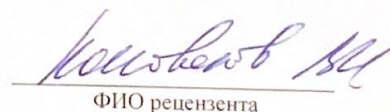
Основные оценочные критерии

№	Оценочные критерии	Положительный/ отрицательный
1	Структурированность	+
2	Актуальность	+
3	Соответствие текста реферата его теме	+
4	Владение терминологией	+
5	Полнота и глубина раскрытия темы	-
6	Логичность доказательной базы	+
7	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8	Источники литературы (не старше 5 лет)	-
9	Наличие общего вывода по теме	+
19	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	4 / хорошо

Дата: "25" 04 2022 год

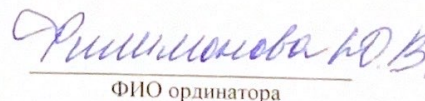
Подпись рецензента


подпись


ФИО рецензента

Подпись ординатора


подпись


ФИО ординатора

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Заведующий кафедрой:

ДМН, Профессор Цхай В.Б.

РЕФЕРАТ на тему:

«Рак эндометрия»

Выполнила: Ординатор 2 -го года обучения
кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии

Филимонова Ю.В.

Проверил: Ассистент кафедры

Коновалов В.Н.

Красноярск, 2022

Оглавление	
Введение	2
Классификация	2
Факторы риска и этиология.....	3
Патогенез	4
Клиническая картина	6
Диагностика	7
Лечение	8
Хирургическое лечение	9
Лучевую терапию	9
Гормональная терапия	9
Химиотерапия цитостатиками	10
Прогноз	10
Литература	11

Введение

В структуре онкогинекологической заболеваемости рак эндометрия, или рак тела матки, составляет от 13,5 до 48%. За последние 5 лет заболеваемость им выросла на 12,2%. Наиболее часто рак тела матки встречается у женщин 50—69 лет (71—73,8%): 50-59 лет — 36,4%, 60-69 лет — 37,4%. Средний возраст больных раком эндометрия — 55—65 лет.

В экономически развитых странах в последние годы отмечается значительное повышение частоты выявления рака тела матки. Это заболевание встречается в 13% всех злокачественных новообразований у женщин.

РАК ТЕЛА МАТКИ

Код по МКБ-10

C54. Злокачественное новообразование тела матки (англ. — *malignant neoplasm of corpus uteri*).

Синонимы - Рак эндометрия.

Классификация

Как и для рака шейки матки, стадирование рака эндометрия проводится по «TNM-классификации злокачественных опухолей. Пятое издание (1997).

T — первичная опухоль (*tumor*).

- T_{is} — преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*).
- T_j — опухоль ограничена телом матки.
 - T_{1a} — опухоль ограничена эндометрием.
 - T_{1b} — опухоль распространяется не менее чем на половину миометрия.
 - T_{1c} — опухоль распространяется более чем на половину миометрия.
- T₂ — опухоль распространяется на шейку, но не за пределы матки.
 - T_{2a} — вовлечены только эндоцервикальные железы.
 - T_{2b} — инвазия стромы шейки.
- T₃ — опухоль распространяется за пределы матки, включая влагалище, но остается в пределах малого таза.
 - T_{3a} — опухоль затрагивает серозную оболочку матки и/или яичник (прямое распространение или метастазы), раковые клетки могут быть в асцитической жидкости или промывных водах.
 - T_{3b} — опухоль распространяется на влагалище (напрямую или метастазы).
- T₄ — опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или толстой кишки.

N — поражение регионарных лимфатических узлов (*nodules*).

- N — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

- N₀ — нет признаков поражения лимфатических узлов.

- N₁ — метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M — отдаленные метастазы (*metastases*).

- M₀ — нет отдаленных метастазов.

- M₁ — имеются отдаленные метастазы (исключая метастазы во влагалище, тазовую брюшину и яичник, включая метастазы во внутрибрюшинные лимфатические узлы).

По-прежнему широкое распространение имеет и так называемая клиническая классификация рака тела матки (FIGO), согласно которой различают 4 стадии (соответствие номенклатурных единиц по TNM приведено в скобках):

- 0 — преинвазивная карцинома, синонимы — аденоматоз, атипическая гиперплазия эндометрия ($T_{is}N_0M_0$);
- I — опухоль ограничена телом матки, регионарные метастазы не определяются:
 - Ia — опухоль ограничена эндометрием ($T_{1a}N_0M_0$);
 - Ib — инвазия в миометрий до 1 см ($T_{1b}N_0M_0$);
 - Ic — инвазия в миометрий более 1 см, но нет прорастания серозной оболочки ($T_{1c}N_0M_0$);
- II — опухоль поражает тело и шейку матки, регионарные метастазы не определяются:
 - Па — вовлечены только эндоцервикальные железы ($T_{2a}N_0M_0$);
 - Пб — инвазия стромы шейки матки ($T_{2b}N_0M_0$);
- III — опухоль распространяется за пределы матки, но не за пределы малого таза:
 - IIIa — опухоль инфильтрирует серозную оболочку матки и/или метастазы в придатки матки и/или в регионарные лимфатические узлы
 - IIIb — опухоль инфильтрирует клетчатку таза и/или имеются метастазы во влагалище ($T_{3b}N_{\text{любое}}M_0$);
- IV — опухоль распространяется за пределы малого таза и/или имеется прорастание мочевого пузыря и/или прямой кишки:
 - IVa — опухоль прорастает в мочевой пузырь и/или прямую кишку ($T_4M_{\text{любое}}cM$);
 - IVb — отдаленные метастазы ($T_4N_{\text{любое}}M_j$).

Диагноз рака эндометрия I—II стадий устанавливают у 72,2% больных с впервые установленным злокачественным поражением матки, III стадия выявляется значительно реже — у 15,7% больных.

Факторы риска и этиология

Для ранней диагностики рака тела матки необходимо знать группы женщин, имеющих повышенный риск его развития, и целенаправленно проводить поиск предракового процесса и раковой опухоли эндометрия именно у этих пациенток:

- находящихся в постменопаузе, у которых появились кровянистые выделения из половых путей;
- с отсутствием менопаузы после 50 лет,
- любого возраста, страдающих гиперпластическими процессами эндометрия (рецидивирующий пол и поз, железистая гиперплазия эндометрия);
- с нарушениями жирового и углеводного обмена (ожирение, сахарный диабет), больных гипертонической болезнью, заболеваниями печени и особенно с сочетанием этих диагнозов.

Ожирение второй степени увеличивает риск развития рака тела матки в 3 раза, третьей — в 10 раз. При сахарном диабете риск развития рака тела матки увеличивается в 3 раза. Повышает риск развития этого заболевания и неадекватное использование гормональных препаратов с высоким содержанием эстрогенов (нет убедительных доказательств).

Как и при других видах опухолей, целенаправленное обследование женщин, входящих в группы риска, позволяет установить правильный диагноз на ранних стадиях в 96% случаев.

Угрозу возникновения рака тела матки имеют больные, страдающие заболеваниями, ведущими к гиперпластическим процессам эндометрия.

Следует отметить и другие моменты, играющие роль в возникновении рака тела матки. Важно учитывать наследственность (заболевание почти синхронно развивается у близнецов). У жительниц города рак тела матки встречается чаще, чем в сельской местности. У нерожавших, у женщин, не кормивших или кратковременно кормивших ребенка грудью, рак тела матки возникает в несколько раз чаще, чем у женщин, кормивших более 6 мес.

Также в группу повышенного риска развития рака тела матки входят пациентки, страдающие кровяными выделениями из половых путей:

- в репродуктивном возрасте — с рецидивирующими нарушениями менструальной функции, несмотря на проводимое лечение;
- в климактерическом периоде — с ациклическими кровяными выделениями вследствие гиперпластических процессов в эндометрии, которые рецидивируют, несмотря на проводимое лечение;
- в постменопаузе — с кровяными выделениями, появившимися впервые или повторно после диагностического выскабливания или систематического лечения;
- в любом возрасте — с кровяными выделениями, обусловленными наличием аденоматозных полипов или атипической гиперплазией эндометрия.

При сочетании 3 факторов и более в разных системах организма риск развития рака эндометрия увеличивается в 9 раз.

Патогенез

Рак тела матки развивается, как правило, на фоне гиперпластических процессов в эндометрии, возникающих при длительной пролиферации желез эндометрия без перехода их в секреторную фазу. Это обусловлено гиперэстрогенией, основной причиной которой является нарушение овуляции. Клиническое изучение метаболических нарушений у больных раком тела матки и морфологические особенности рака эндометрия позволили обосновать концепцию о двух основных патогенетических вариантах заболевания.

Первый патогенетический вариант наблюдается у 60—70% больных раком эндометрия и характеризуется сочетанием эндокринно-метаболических расстройств, предшествующих развитию высокодифференцированного рака эндометрия.

При первом патогенетическом варианте четко выраженные нарушения овуляции (ановуляторные маточные кровотечения, бесплодие, позднее наступ-

пение менопаузы) сочетаются с нарушением метаболизма жиров и углеводов. Опухоль возникает на фоне гиперпластического процесса эндометрия и стромы яичников, часто сочетается с другими гормонально-зависимыми опухолями (раком молочной железы, феминизирующими опухолями яичников), синдромом Штейна—Левенталя (у 62% больных раком эндометрия выявляются склерокистозные яичники). Опухоль матки у таких больных растет медленно, обладает высокой степенью дифференцировки, чувствительна к прогестагенам. Заболевание протекает менее злокачественно и сравнительно редко сопровождается лимфогенным метастазированием.

Второму патогенетическому варианту рака тела матки, выявляемому у 30—40% больных, эндокринно-метаболические расстройства и симптомы гиперэстрогении не свойственны. При втором патогенетическом варианте нарушение овуляции и стероидного гомеостаза выражено нечетко или совсем отсутствует. Опухоль возникает чаще в постменопаузе на фоне атрофии эндометрия, отмечается фиброз стромы яичников. Отсутствие гормональной зависимости влечет за собой нарастание признаков автономности и прогрессии. В этих случаях опухоль низкодифференцированная, склонна к инвазивному росту и лимфогенному метастазированию, малочувствительна к прогестагенам. Течение заболевания менее благоприятно.

Выделяют гистологические типы рака эндометрия:

- аденокарцинома различной степени дифференцировки;
- плоскоклеточный;
- железисто-плоскоклеточный;
- светлоклеточный;
- низкодифференцированный рак.

Наиболее часто (до 85-99%)

диагностируется аденокарцинома эндометрия. Высокая степень

дифференцировки опухоли отмечается у 35—41,4% пациенток, умеренная — у 42,9—53% и низкая - у 12-15,7%.

Макроскопически рак тела матки представляет опухолевое образование, имеющее преимущественно экзофитное или экзофитно-эндофитное (смешанное) распространение. Очень редко отмечается эндофитный рост.

Основной путь распространения опухолевого процесса при раке тела матки — лимфогенное метастазирование, отличающееся последовательностью и этапностью.

Регионарные лимфатические узлы при раке тела матки: тазовые (подчревные, запираательные), общие, внутренние и наружные подвздошные, расположенные около матки, крестцовые, парааортальные.



В определении вариантов метастазирования рака тела матки играет роль локализация первичного очага. При его локализации в верхней трети и области дна матки чаще поражаются парааортальные лимфатические узлы, а при

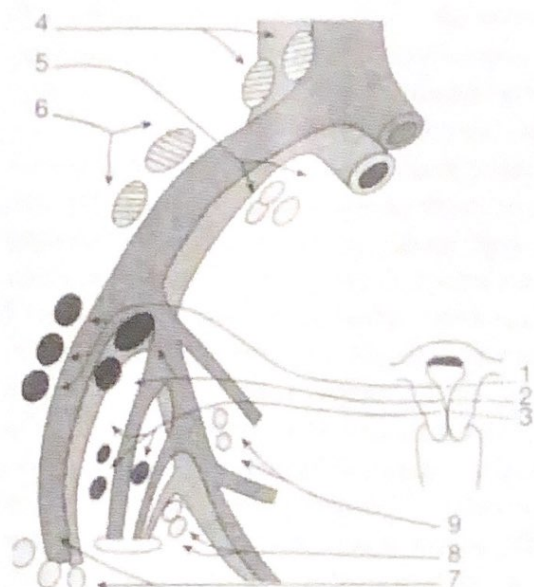


Схема лимфогенного метастазирования рака тела матки (цифрами показан порядок поражения лимфатических узлов)

расположении в нижней трети — подвздошные лимфатические узлы. Распространение рака тела матки на шейку вызывает метастазирование, аналогичное раку шейки матки.

При прорастании рака эндометрия в мышечный слой матки возможен и гематогенный путь метастазирования, тогда поражаются легкие, печень, кости скелета, головной мозг.

Метастатическое поражение яичников наблюдается в 5,7% случаев. Такое метастазирование характерно для молодых пациенток (30—39 лет) и встречается реже у женщин старшего возраста. При метастатическом поражении яичников возможно распространение процесса на брюшину и большой сальник, асцит.

Клиническая картина

Фоновые патологические процессы или первичное формирование предраковых патологических изменений приводят к развитию злокачественной опухоли: фаза преинвазивного рака, рак в пределах слизистой оболочки матки, рак с минимальной инвазией и выраженные формы рака тела матки. Возникновение рака никогда не происходит на фоне нормально функционирующего эндометрия. Ему предшествуют гиперпластический процесс, аденоматоз или атрофия, т.е. в развитии опухоли можно наблюдать определенные этапы.

Наиболее ранними симптомами прогрессирующего рака эндометрия являются жидкие водянистые бели, нередко с примесью крови, и зуд наружных половых органов. Кровяные выделения из половых путей бывают в виде мажущих серозно-кровяных выделений, которые становятся порой обильными. Кровотечение, как правило, контактное или появляется после физической нагрузки.

Возможны боли внизу живота, которые на ранних стадиях рака носят схваткообразный характер. Это связано с сокращениями миометрия и опорожнением матки от скопившейся в ней крови или гноевидной жидкости (гематометра, пиометра), отток которой в результате обтурации внутреннего зева шейки матки затруднен. После таких схваткообразных болей появляются патологические выделения из матки — гной и кровь. При поздних стадиях боли постоянные, особенно интенсивны по ночам, связаны со сдавлением раковым

инфильтратом нервных сплетений в малом тазу.

При переходе процесса на мочевой пузырь и прямую кишку появляются симптомы нарушения функционирования этих органов.

Диагностика

Основная задача врачей — выявление и своевременное лечение фоновых, предраковых состояний и начальных форм рака тела матки. По данным FIGO, только 60% больных, проходящих лечение по поводу рака тела матки, доживают до 5-летнего срока наблюдения, не менее 30% умирают от рецидива и метастазов. Для выявления рака тела матки на ранних стадиях женщинам до 40 лет показано обследование при наличии жалоб, после 40—46 лет — при наличии факторов риска, даже при отсутствии жалоб (УЗИ, цитологическое исследование аспирата из полости матки или пайпель-биопсия).

Гинекологический осмотр проводят так же, как и при подозрении на заболевание шейки матки. Обращают внимание на состояние слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Так как процесс чаще всего протекает на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении, складчатая, сочная слизистая оболочка, не соответствующая пожилому возрасту, будет служить одним из вероятных признаков опухолевого процесса. Бимануальное влагалищно-абдоминальное исследование необходимо дополнить ректальным для определения инфильтратов в параметрии. При подозрении на рак эндометрия отсутствие выраженных изменений при гинекологическом исследовании не означает отсутствия опухоли.

Именно поэтому необходимо провести некоторые дополнительные инструментальные исследования, доступные в амбулаторных условиях. Обязательно нужно проводить УЗИ органов малого таза. Следует обратить внимание на толщину М-эха: увеличенные размеры, не соответствующие фазе цикла или периоду жизни женщины, при отсутствии жалоб могут стать первым симптомом неблагополучия эндометрия.

Цитологическое исследование мазков с шейки матки и цервикального канала позволяют диагностировать рак эндометрия у 60—70% больных.

Неотъемлемый этап обследования пациенток с подозрением на рак эндометрия — цитологическое исследование аспирата из полости матки. Для этого применяют шприц Брауна, предварительного расширения цервикального канала не требуется (аспирационная биопсия, англ. — *aspiration biopsy*). Материал для исследования можно получить с помощью пипетки Пайпеля (эндозамплера). Получение крошковатой массы в аспирате, как правило, свидетельствует о раке эндометрия.

При оформлении направления на цитологическое и гистологическое исследования важно подробно указать возраст, состояние менструальной функции, срок последней менструации, характер выделений. Эти сведения влияют на трактовку обнаруженных изменений в полученном материале.

При цитологическом исследовании вакуум-аспирата из полости матки рак

эндометрия диагностируют в 83,8—84,9%. Если результаты проведенного исследования не позволяют отвергнуть или подтвердить рак эндометрия (при наличии факторов риска и/или жалоб), поиск опухолевого процесса необходимо продолжить.

Дополнительно применяют аспирационную биопсию или раздельное диагностическое выскабливание эндометрия и слизистой оболочки полости матки под обязательным контролем гистероскопии. Гистероскопия позволяет не только диагностировать заболевание, определить локализацию и распространенность процесса, но и провести прицельную биопсию. При гистероскопической картине рака нецелесообразно пытаться удалить опухоль выскабливанием эндометрия, достаточно лишь взять ткань для гистологического исследования.

При подозрении на рак эндометрия аспирационная биопсия предпочтительнее, так как не приводит к диссеминации ракового процесса в сроки, необходимые для обследования и поступления в стационар.

Полученный материал направляют на гистологическое исследование, по результатам которого и определяют дальнейшую лечебную тактику.

Гистологическое подтверждение диагноза рака эндометрия с определением степени его дифференцировки обязательно для определения дальнейшей тактики.

Для клинической трактовки полученных в процессе обследования данных важно ответить на ряд вопросов.

- Злокачественный или доброкачественный выявленный патологический процесс эндометрия?
- При указаниях на рак каковы его морфологическое строение, степень распространенности и инвазии в миометрий?
- При отсутствии прямых указаний на злокачественный процесс следует установить, является ли данное состояние облигатным предраком или фоновым процессом.
- Достаточно ли полученных данных для определения стадии рака?



Гистероскопическая картина
рака эндометрия



Гистологическая картина
аденокарциномы эндометрия

Лечение

Основные методы лечения рака тела матки: хирургическое вмешательство, гормональная терапия, химиотерапия, лучевая терапия или их сочетание. Большинство больных раком тела матки выявляют на тех стадиях заболевания,

когда возможно радикальное лечение.

Хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками и лимфаденэктомией остается наиболее распространенным методом лечения рака тела матки. Выбор рациональной хирургической тактики во многом обусловлен особенностями местно-регионарного распространения опухоли эндометрия и степенью ее дифференцировки.

На Ia—b стадиях стандартом является только хирургическое лечение, если опухоль высокой и умеренной степени дифференцировки без инвазии кровеносные и лимфатические сосуды и распространена не более чем на половину миометрия. В остальных случаях вплоть до IV стадии наилучший эффект дает радикальная операция, комбинированная с лучевой терапией.

Лучевую терапию рака тела матки можно проводить в разных вариантах:

- в предоперационном периоде — внутриполостное облучение;
- в послеоперационном периоде — дистанционное облучение (иногда в сочетании с внутриполостным);
- лучевая кастрация (при невозможности хирургического лечения).

Аденокарцинома тела матки имеет среднюю чувствительность к облучению.

Показаниями к послеоперационной лучевой терапии служат поражение более половины толщины миометрия и локализация опухоли (или ее распространение) в области перешейка и шейки матки. В ряде случаев проводят неоадьювантную лучевую терапию в сочетании с послеоперационным облучением.

При невозможности хирургического лечения больной следует провести лучевую кастрацию.

Гормональная терапия рака тела матки синтетическими прогестинами может быть применена при метастазах и в составе комплексного лечения первичного рака тела матки. Считается, что прогестинотерапия [окси- прогестерона капронат* (гидроксипрогестерона капронат), депо-провера* (медроксипрогестерон), провера*, мегэстрол и пр.] приводит не столько к деструкции опухоли, сколько к повышению дифференцировки опухолевых клеток и возможности нормализации измененного эндометрия.

Однако применение гормональных препаратов для предупреждения возникновения рецидивов и метастазов рака тела матки, по мнению большинства исследователей, весьма дискуссионно. Например, мета-анализ 6 рандомизированных исследований, включающих 3339 женщин, не показал преимуществ в отношении выживаемости пациенток, которым применялась адьювантная терапия при раке эндометрия (FIGO, 2009), поэтому гормонотерапия не входит в стандарт лечения большинства стадий рака. Тем не менее прогестины могут быть назначены как терапия выбора по одной из программ:

- предоперационная гормонотерапия;
- послеоперационная гормонотерапия (продолжительность зависит от стадии заболевания);

- гормонотерапия при невозможности хирургического лечения или как самостоятельное лечение при начальных формах высокодифференцированной аденокарциномы у молодых женщин.

Химиотерапия цитостатиками проводится при IV стадии рака эндометрия. Количество курсов химиотерапии определяют строго индивидуально. Эффективность химиотерапии оценивают по уменьшению первичной или рецидивной опухоли, исчезновению или уменьшению размеров метастаз. Основным критерий эффективности лечения рака — устранение или ослабление клинических проявлений заболевания и его метастазов, а также увеличение продолжительности жизни больных.

Прогноз

Адекватное хирургическое, лучевое и химиогормональное лечение позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость при I стадии до 85%, при II — до 75%, при III — до 56%.

К факторам риска возникновения рецидива рака эндометрия относятся распространенная стадия заболевания (выше II стадии), инвазия опухоли в миометрий глубже 0,5 см, большие размеры опухоли, локализация опухоли в нижнем отделе матки.

Профилактика рака эндометрия включает диспансерный контроль групп повышенного риска, своевременное лечение нарушений менструального цикла, гиперпластических процессов эндометрия.

Список использованных источников

1. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского., И. Б. Манухина – 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2017 г. – С. 242 – 245.
2. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020 Jan;76(1):151-156. doi: 10.1111/his.13977.
3. Hutt S, Tailor A, Ellis P, Michael A, Butler-Manuel S, Chatterjee J. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol*. 2019 Mar;58(3):342-352. doi: 10.1080/0284186X.2018.1540886.
4. Allison KH, Tenpenny E, Reed SD, Swisher EM, Garica RL. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008;16:329–43.
5. Russo M, Newell JM, Budurlean L, Houser KR, Sheldon K, Kesterson J et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. *Cancer*. 2020 Jun 15;126(12):2775-2783. doi: 10.1002/cncr.32822.
6. Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р. и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток. *Гинекология*. 2019; 21 (6): 53– 58. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190472.
7. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e8.
8. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017 Mar 1;23(2):232-254. doi: 10.1093/humupd/dmw042.

9. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 10;28(5):788-92. doi: 10.1200/JCO.2009.24.1315.
10. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200. 678.e1-6.
11. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R. World Health Organisation Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, 4th edn Lyon France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2014.
12. Tavassoli F, Devilee P (eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon 2003; 217-228.
13. Pennant ME, Mehta R, Moody P, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG* 2017;124:404-11.
- 14.
15. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G et al. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019.
16. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol*. 2000 Mar;76(3):287-90. doi: 10.1006/gyno.1999.5580.
17. Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2015 May;125(5):1272-8. doi: 10.1097/01.AOG.00004.

18. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, et al. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* 2011;29:383– 90.
19. Walker K, Decherney AH, Saunders R. Menstrual Dysfunction in PCOS. *Clin Obstet Gynecol*. 2021 Mar 1;64(1):119-125. doi: 10.1097/GRF.0000000000000596. PMID: 33481414.
20. Tian Y, Liu Y, Wang G, Lv Y, Zhang J, Bai X et al. Endometrial hyperplasia in infertile women undergoing IVF/ICSI: A retrospective cross-sectional study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 Apr 29;101780. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101780.
21. Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:689.e1-689.e17.
22. Beavis AL, Cheema S, Holschneider CH, et al. Almost half of women with endometrial cancer or hyperplasia do not know that obesity affects their cancer risk. *Gynecol Oncol Rep* 2015;13:71–5.
23. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL; CLINICAL PRACTICE – GYNAECOLOGY COMMITTEE. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013 May;35(5):473-475. English, French. doi: 10.1016/S1701- 2163(15)30939-7. PMID: 237.
24. Heavy menstrual bleeding: assessment and management NICE guideline [NG88] Published date: 14 March 2018 Last updated: 31 March 2020.
25. ACOG Committee Opinion No. 426: The Role of Transvaginal ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding *Obstetrics & Gynecology*: February 2009 - Volume 113 - Issue 2 Part 1 - p 462-464.