



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

FACTORES DE RIESGO Y PROGRESIÓN A MALIGNIDAD DE LA
HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

APOLO LOMAS ANDREA ESTEFANIA
MÉDICA

MACHALA
2024



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

FACTORES DE RIESGO Y PROGRESIÓN A MALIGNIDAD DE LA
HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

APOLO LOMAS ANDREA ESTEFANIA
MÉDICA

MACHALA
2024



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

FACTORES DE RIESGO Y PROGRESIÓN A MALIGNIDAD DE LA HIPERPLASIA
ENDOMETRIAL

APOLO LOMAS ANDREA ESTEFANIA
MÉDICA

SANABRIA VERA CHARLES JOHSON

MACHALA, 02 DE JULIO DE 2024

MACHALA
02 de julio de 2024

Factores de riesgo y progresión a malignidad de la hiperplasia endometrial

por Andrea Estefanía Apolo Lomas

Fecha de entrega: 19-jun-2024 09:06a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2405323977

Nombre del archivo: Hiperplasia_endometrial_-_Apolo_Lomas_Andrea_Estefania.pdf (51.59K)

Total de palabras: 2530

Total de caracteres: 12191

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, APOLO LOMAS ANDREA ESTEFANIA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Factores de riesgo y progresión a malignidad de la hiperplasia endometrial, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 02 de julio de 2024



APOLO LOMAS ANDREA ESTEFANIA
0706684859

RESUMEN

La hiperplasia endometrial se considera precursor del cáncer de endometrio, siendo el más frecuente en los países desarrollados, la cuarta causa de cáncer y la sexta causa de muerte por cáncer en mujeres. Aunque suele aparecer en la posmenopausia hasta el 14%, más del 5% de los cánceres se diagnostican entre los 35 y los 44 años y el 2% entre los 20 y los 44 años, que suelen presentar hemorragias uterinas o vaginales anormales, menorragia o hemorragia posmenopáusica. Posterior a la revisión de la base de datos científicas, se evidenció que una estimulación de estrógenos endógenos como resultado de la anovulación crónica, asociada al síndrome ovárico poliquístico; además la obesidad también provoca una exposición a estrógenos y los tumores ováricos. Se concluyó que la obesidad, la esterilidad, la menarquia transitoria y la menopausia tardía, son factores de riesgo comunes para la hiperplasia y cáncer endometriales. Como factores independientes que predicen la presencia simultánea de hiperplasia endometrial y cáncer destacan la edad superior a 53 años, posmenopausia, diabetes, anomalías hematológicas y un índice de masa corporal de al menos 27. Además, la progresión del cáncer es del 1% para la hiperplasia simple, del 3% para la hiperplasia compleja, del 8% para la hiperplasia atípica simple y del 29% para la hiperplasia atípica compleja siendo la hiperplasia atípica un fuerte detonante para la progresión a cáncer invasivo si no se trata.

Palabras clave:

Hiperplasia endometrial, cáncer, hemorragia, obesidad, estrógenos, poliquístico, histeroscopia.

ABSTRACT

Endometrial hyperplasia is considered a precursor of endometrial cancer, being the most frequent in developed countries, the fourth cause of cancer and the sixth cause of cancer death in women. Although it usually appears in the postmenopause up to 14%, more than 5% of cancers are diagnosed between 35 and 44 years of age and 2% between 20 and 44 years of age, who usually present with abnormal uterine or vaginal bleeding, menorragia or postmenopausal bleeding. Subsequent to the review of the scientific database, it was evidenced that a stimulation of endogenous estrogens as a result of chronic anovulation, associated with polycystic ovarian syndrome; in addition, obesity also causes estrogen exposure and ovarian tumors. It was concluded that obesity, infertility, transient menarche and late menopause are common risk factors for endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Independent factors predicting the simultaneous presence of endometrial hyperplasia and cancer include age over 53 years, postmenopause, diabetes, hematologic abnormalities and a body mass index of at least 27. In addition, cancer progression is 1% for simple hyperplasia, 3% for complex hyperplasia, 8% for simple atypical hyperplasia and 29% for complex atypical hyperplasia with atypical hyperplasia being a strong trigger for progression to invasive cancer if left untreated.

Keywords:

Hyperplasia endometrial, cancer, hemorrhage, obesity, estrogen, polycystic, hysteroscopy.

Índice

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	1
Introducción	3
Desarrollo	4
Hiperplasia endometrial.....	4
Clasificación.....	4
Progresión a cáncer	5
Factores de riesgo.....	6
Manifestaciones clínicas	7
Diagnóstico y manejo.....	7
Conclusiones	8
Bibliografía.....	9

Introducción

Uccella S. et al. (2022) en su estudio “*Manejo conservador de la hiperplasia endometrial atípica y el cáncer de endometrio temprano en mujeres en edad fértil*” manifiestan que la hiperplasia endometrial suele considerarse un precursor del cáncer de endometrio, siendo el cáncer ginecológico más frecuente en los países desarrollados, la cuarta causa de cáncer y la sexta causa de muerte por cáncer en mujeres. Aunque el CE suele aparecer después de la menopausia, hasta el 14% de los diagnósticos se producen en mujeres premenopáusicas, más del 5% de los cánceres se diagnostican entre los 35 - 44 años, el 2% entre los 20 - 44 años. (1) (2)

Nees L. et al. indican que su principal factor de riesgo es la exposición de estrógenos en exceso sin oposición, que puede estar causada por condiciones como terapia estrogénica exógena, ciclos anovulatorios crónicos, síndrome de ovario poliquístico u obesidad al estar estrechamente relacionada con el ascenso de niveles de estradiol local y circulante, que aumenta la probabilidad de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio, por ejemplo en un estudio que incluyó a 916 mujeres premenopáusicas con hemorragia uterina anormal, las pacientes con un IMC mayor a 30kg/m² desarrollaron hiperplasia endometrial compleja o carcinoma endometriode 4 veces más en relación a las mujeres de contextura delgada. (3)

La Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá en su Guía de Práctica Clínica indica que las personas con hiperplasia endometrial suelen presentar hemorragias anormales; puede tratarse de menorragia, sangrado intermenstrual o hemorragia posmenopáusica. Debe excluirse el cáncer de endometrio, sobre todo en pacientes mayores de 40 años y un IMC de 30 kg/m² o más, por su progresión concomitante al mismo, con morbilidad o mortalidad significativas. (4)

La hiperplasia endometrial es más frecuente en mujeres posmenopáusicas, pero mujeres de todas las edades pueden estar en riesgo cuando se exponen a un suministro ilimitado de estrógenos. La hiperplasia endometrial es cada vez más frecuente en mujeres jóvenes con anovulación crónica debida al síndrome de ovario poliquístico o a la obesidad. (5)

Por lo que se plantea como objetivo de la investigación, describir los factores de riesgo y progresión a malignidad de la hiperplasia endometrial, mediante una revisión bibliográfica actualizada, en la base de datos PubMed, Scielo, Scopus, Scimago Journal & Country Rank, Elsevier con las palabras clave de hiperplasia endometrial, cáncer endometrial y factores de riesgo para hiperplasia endometrial, para de esta forma ampliar la visibilidad científica de un tema de tanta relevancia en la Ginecología moderna.

Desarrollo

Hiperplasia endometrial

La hiperplasia endometrial es una lesión premaligna caracterizada por la hiperproliferación de las células endometriales, en particular del componente glandular del estroma, causada por la acción estrogénica. Se cree que las lesiones que surgen de la hiperplasia endometrial con histología endometriode pueden ser precursoras del cáncer de endometrio. Se han utilizado diversos términos para clasificar la hiperplasia endometrial; la siguiente clasificación ha sido históricamente el sistema más utilizado, empleado por la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos desde 1994, que define las estructuras glandulares como simples o complejas y determina la presencia o ausencia de núcleos. (6)

Clasificación

Según la OMS, se tiene la siguiente clasificación:

- Hiperplasia simple: el número de glándulas está aumentado, pero la estructura de la glándula es correcta.
- Hiperplasia compleja: apiñamiento y desorganización de las glándulas.
- Hiperplasia simple con atipia: hiperplasia simple con atipia citológica (núcleos pronunciados y pleomorfismo nuclear).
- Hiperplasia compleja con atipia - Hiperplasia compleja con atipia citológica.

Progresión a cáncer

Un estudio retrospectivo original de Kurman et al, que incluyó 170 pacientes, demostró que las lesiones de diversa complejidad y con presencia de atipia progresan a adenocarcinoma a diferentes tasas, si no se tratan durante una media de 13 años. La tasa de progresión del cáncer es del 1% para la hiperplasia simple, del 3% para la hiperplasia compleja, del 8% para la hiperplasia atípica simple y del 29% para la hiperplasia atípica compleja. (7)

Aunque existe la preocupación de que la hiperplasia atípica pueda convertirse en cáncer invasivo si no se trata, numerosos estudios han demostrado que la incidencia de cánceres concomitantes oscila entre el 17% y el 56%. Un estudio prospectivo del Gynecological Oncology Group mostró que, entre 306 pacientes con un diagnóstico de biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial atípica, el 42,6% de los especímenes de histerectomía también tenían adenocarcinoma invasor. Parte de la dificultad para diagnosticar tumores asociados, se debe a la falta del temprano diagnóstico de hiperplasia, especialmente de hiperplasia atípica en comparación con el adenocarcinoma, incluso entre patólogos ginecológicos. Los estudios han demostrado que la concordancia entre los observadores en cuanto al crecimiento o el cáncer era sólo del 40% al 69%. (8)

Debido a la escasa reproducibilidad diagnóstica y a la confusión en cuanto al tratamiento clínico óptimo, los patólogos ginecológicos han propuesto una clasificación más sencilla de la hiperplasia endometrial que de la neoplasia intraepitelial endometrial (NIE) mediante un análisis morfométrico; la hiperplasia endometrial es una hiperplasia benigna y está estrechamente relacionada con la hiperplasia simple, mientras que la NIE es una lesión precancerosa. La NIE se define cuando el volumen de la acumulación glandular supera el volumen del estroma, hay cambios citológicos, el tamaño de la lesión es superior a 1 mm y se ha excluido el mimetismo o el carcinoma.

La hiperplasia atípica compleja o la clasificación NIE tienen una sensibilidad y un valor predictivo negativo similares para el cáncer de endometrio concomitante. Otros han descubierto que la clasificación NIE predice mejor la progresión del cáncer. Como resultado, la OMS adoptó oficialmente una clasificación simplificada de dos categorías de hiperplasia endometrial siendo hiperplasia endometrial benigna y neoplasia intraepitelial endometrial. (6)

Factores de riesgo

La hiperplasia endometrial es el resultado de una estimulación continua por estrógenos sin resistencia por parte de la progesterona. Esto puede deberse a fuentes endógenas o exógenas de estrógenos. Los estrógenos endógenos pueden ser el resultado de la anovulación crónica asociada al síndrome ovárico político. En el estudio Women's Health Initiative (WHI), 8506 mujeres no presentaron un mayor riesgo de cáncer uterino mientras tomaban 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona y 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados.

La hiperplasia endometrial y el cáncer también pueden estar causados por tumores ováricos que segregan estradiol, como los tumores de células de la granulosa; las mutaciones en el gen supresor de tumores PTEN se encuentran en el 55% de los casos de hiperplasia y en el 83% de los casos de hiperplasia tras la progresión del cáncer de endometrio. (9)

La obesidad con un índice de masa corporal (IMC) de al menos 27 también provoca una exposición a estrógenos sin oposición debido a los niveles crónicamente elevados de estradiol debidos a la aromatización de andrógenos en el tejido adiposo y a la conversión de androstenediona en estrona. La estimulación de estrógenos sin oposición de progestágenos se asocia con un aumento de la hiperplasia endometrial y el adenocarcinoma. (9) (10)

Otros factores de riesgo de hiperplasia endometrial son los mismos que para el adenocarcinoma endometrial de tipo I, como la esterilidad, la menarquia transitoria y la menopausia tardía. Los factores de riesgo independientes que predicen la presencia simultánea de hiperplasia endometrial y cáncer son la edad superior a 53 años, el estado posmenopáusico, la diabetes, las anomalías sanguíneas. (9)

Ryu K. et. al. en su estudio de 78320 pacientes femeninas realizado en Corea, 34637 usuarias de tamoxifeno y 43683 clasificadas en el grupo de control, con seguimiento durante 6.13 años, con edad media de 42 años, aseguran que el tamoxifeno aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio debido a su efecto estrogénico sobre el endometrio. Su uso prolongado se asocia al riesgo de progresión del cáncer y puede reducir el riesgo de hiperplasia y cáncer, con una incidencia de 13,49 casos por 1.000 personas-año para hiperplasia endometrial y 2,01 casos por 1.000 personas-año para cáncer de endometrio. (5)

Manifestaciones clínicas

La manifestación clínica más común en pacientes con hiperplasia endometrial es el sangrado uterino anormal, que se manifiesta como menorragia, hemorragia uterina o hemorragia uterina posmenopáusica. Puede asociarse a hemorragias uterinas, pérdida de fertilidad y tratamiento con transfusiones sanguíneas que requieren una intervención médica o quirúrgica urgente. Otras presentan dolor pélvico, flujo vaginal anormal o una citología vaginal que muestra glándulas anormales. (11)

Si una paciente presenta factores de riesgo y signos de sangre o flujo vaginal anormal se requieren procedimientos diagnósticos para descartar la hiperplasia o el cáncer, incluyendo a las mujeres mayores de 35 años con anomalías hematológicas persistentes, y/o que reciban terapia de reemplazo hormonal con estrógenos sin oposición, tamoxifeno y síndromes tumorales.

Diagnóstico y manejo

El diagnóstico de la hiperplasia endometrial suele realizarse mediante una biopsia endometrial. (1) Además, las mujeres con células glandulares atípicas en el frotis o células endometriales en el frotis de mujeres mayores de 40 años deben someterse a biopsia cuando no concuerden con su ciclo menstrual. (12)

Aunque no hay pruebas de que mejore la supervivencia, algunos recomiendan el cribado sistemático con biopsia endometrial en mujeres asintomáticas con cáncer de cuello uterino sin poliposis o que reciben tamoxifeno. Sin embargo, la mayoría de los grupos de riesgo presentan un flujo sanguíneo irregular, por lo que otros expertos recomiendan que los estudios sólo se realicen cuando se adviertan síntomas. (1)

Si la paciente no responde a una biopsia ambulatoria y presenta estenosis cervical, la ecografía transvaginal es un método útil para evaluar el grosor del complejo endometrial ecográfico y valorar la hemorragia uterina. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda la ecografía transvaginal como método apropiado de toma de muestras endometriales para la evaluación del primer sangrado uterino en mujeres posmenopáusicas. Cuando el grosor endometrial ecográfico es inferior a 5 mm, la precisión de la ecografía transvaginal para descartar el cáncer de endometrio es superior al 96%. (13)

A pesar de la sutileza del rastreo, el sangrado persistente requiere biopsia de tejido debido al riesgo de pasar por alto tumores de tipo 2 no relacionados con la hiperplasia y el engrosamiento del complejo ecográfico endometrial. (14)

Si se detecta hiperplasia durante la biopsia ambulatoria, debe considerarse el legrado, la ligadura y la histeroscopia para excluir la atipia y el cáncer antes del tratamiento. Dado que el legrado y la histeroscopia sólo captan el 50-60% de la cavidad endometrial, las lesiones de gran tamaño pueden pasar desapercibidas. (15)

El diagnóstico exacto del tipo de crecimiento es importante para abordar el cáncer adecuadamente y no tratarlo en exceso o por defecto. Cuando se diagnostica una hiperplasia endometrial, el tratamiento depende del tipo de tumor, los síntomas de la paciente, como la gravedad de la hemorragia, las complicaciones quirúrgicas y la necesidad de fertilidad futura. La progesterona puede tratar eficazmente la hiperplasia endometrial, controlar las hemorragias y prevenir la progresión a cáncer. Pueden actuar para prevenir la recaída en personas con factores de riesgo continuados. La hiperplasia responde bien a la progesterona; más del 98% de las mujeres con hiperplasia entran en remisión en un plazo de 3 a 6 meses tras el tratamiento con progesterona.

Sin embargo, las mujeres con displasia o NIE deben someterse a una histerectomía para el diagnóstico y tratamiento definitivos si han completado el embarazo y son aptas para la cirugía, ya que el riesgo de cáncer de endometrio es del 42%. (16)

Conclusiones

- Pacientes con neoplasia intraepitelial tienen 30% a 40% de probabilidad de tener un carcinoma endometrial, concomitante (1 año).
- Pacientes con hiperplasia endometrial que progrese a NIE tienen un riesgo 446 veces mayor de desarrollar un adenocarcinoma endometrioide (>1 año).
- La hiperplasia endometrial es más frecuente en mujeres posmenopáusicas, premenopáusicas con anovulación crónica, obesas con IMC > 30 m²SC, diabéticas, curso de terapia estrogénica prolongada sin contraposición progestacional y con tamoxifeno

- La biopsia de endometrio es segura, económica, confiable y proporciona el diagnóstico adecuado en el 90% de los casos.
- La histeroscopia es recomendable en pacientes con diagnóstico de neoplasia intraepitelial endometriode en una biopsia ambulatoria para descartar la posibilidad de adenocarcinoma.
- El abordaje debe considerar la presencia de NIE, la edad y el deseo de concepción futura, con seguimiento mediante biopsia endometrial ambulatoria o dirigida por histeroscopia a los tres (NIE) o seis meses, con tratamiento mínimo por seis meses, con asesoramiento para la prevención de recaídas.

Bibliografía

1. Uccella S, Zorzato PC, Dababou S, Bosco M, Torella M, Braga A, et al. Conservative Management of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer in Childbearing Age Women. *Medicina (Kaunas)*. 2022 September; IX (11;58). doi: 10.3390/medicina58091256. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9504942/>
2. Dan K, Tang Q, Tian W, Zhang H. Rapid identification of endometrial hyperplasia and endometrial endometrioid cancer in young women. *Discovery Oncology*. 2023 July; XIV(121). doi.org/10.1007/s12672-023-00736-w. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10317923/pdf/12672_2023_Article_736.pdf
3. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz Böss I, Brucker S, Tempfer CB, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Gynecology and Obstetrics*. 2022 January;(306). doi:10.1007/s00404-021-06380-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35001185/>
4. Clinical Practice Guideline of Society of Gynecologic Oncology of Canada and the Society of Obstetricians. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. Clinical Practice Gynaecology Committee. 2019 December; XLI(390): 1789-1800. doi:10.1016/j.jogc.2019.03.025. Available from: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(19\)30452-9/abstract](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(19)30452-9/abstract)
5. Ryu KJ, Sun M, Lee Y, Nam S, Gyeong J, Kim T, et al. Risk of Endometrial Polyps, Hyperplasia, Carcinoma, and Uterine Cancer After Tamoxifen Treatment in Premenopausal Women With

Breast Cancer. JAMA Network Open. 2022 November; V(11). doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.43951. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9706361/>

6. Contreras NA, Sabadell J, Verdaguer P, Julià C, Fernández ME. Fertility-Sparing Approaches in Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer Patients: Current Evidence and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences* International Journal of Molecular Sciences International Journal of Molecular Sciences. 2022; XXIII(2531). doi:10.3390/ijms23052531. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/5/2531>

7. Costales AB, Schmeler KM, Broaddus R, Soliman PT, Westin SN, Ramírez PT, et al. Clinically Significant Endometrial Cancer Risk Following a Diagnosis of Complex Atypical Hyperplasia. *Gynecologic Oncology*. 2014 December; 135(III): 451–454. doi:10.1016/j.ygyno.2014.10.008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4268403/>

8. Luca G, Grelloni C, Bernardi M, Cicoli C, Lavezzo F, Sartini G, et al. Atypical Endometrial Hyperplasia and Concurrent Cancer: A Comprehensive Overview on a Challenging Clinical Condition. *Cancers*. 2024 January; XVI(5): 914. doi:10.3390/cancers16050914 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10930610/>

9. Shan H, Luo R, Li R, Ye Z, Peng T, Liu F, et al. Abnormal endometrial receptivity and oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 July. doi: 10.3389/fphar.2022.904942. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9357999/pdf/fphar-13-904942.pdf>

10. Committee on Clinical Consensus–Gynecology. Management of Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Atypical Endometrial Hyperplasia. *The American College of Obstetrician and Gynecologists*. 2023 September; CXLII(5). doi:10.1097/AOG.0000000000005297. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2023/09000/management_of_endometrial_intraepithelial.32.aspx

11. Rodríguez A, Polychronopoulou E, Hsu E, Shah R, Laminam K. Factors Associated with Endometrial Cancer and Hyperplasia among Middle-Aged and Older Hispanics. *Gynecologic*

Oncology. 2021 January; I(160): 16-23. doi:10.1016/j.ygyno.2020.10.033 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8142520/pdf/nihms-1696726.pdf>

12. Shi L, Hui S, Goh C, Xiao L, Mathur M, Lim T, et al. Non-atypical endometrial hyperplasia: risk factors for occult endometrial atypia and malignancy in patients managed with hysterectomy. *Obstetric and Gynecology Science*. 2021; LXIV(3) doi: 10.5468/ogs.20294. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8138077/pdf/ogs-20294.pdf>

13. Kumari A, Pankaj S, Choudhary V, Kumari S. Ultrasonic and Histopathological Evaluation to Exclude Premalignant and Malignant Lesions in Perimenopausal and Postmenopausal Women Presenting as Abnormal Uterine Bleeding. *The e Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2019 September; 69. doi: 10.1007/s13224-018-1166-9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6801292/pdf/13224_2018_Article_1166.pdf

14. Nguyen P, Nguyen V. Assessment of paraclinical characteristics in peri- and postmenopausal bleeding women: is there a correlation between hemoglobin levels and ultrasonic indices? *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2023; XVIII(3). doi: 10.1016/j.jtumed.2022.10.011. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36818167/>

15. Prip CM, Stentebjerg M, Bennetsen MH, Petersen LK, Bor P. Risk of atypical hyperplasia and endometrial carcinoma after initial diagnosis of non atypical endometrial hyperplasia: A long-term follow-up study. *PLOS ONE*. 2022; IV(17). doi:10.1371/journal.pone.0266339 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35413062/>

16. Murakami I, Machida H, Morisada T, Terao Y, Tabata T, Mikami M, et al. Effects of a fertility-sparing re-treatment for recurrent atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a systematic literature review. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2023 July; IV(34). doi:10.3802/jgo.2023.34.e49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10323306/pdf/jgo-34-e49.pdf>