

Perimenopozal Düzensiz Kanamalarda Transvajinal Sonografik Endometriyum Kalınlığı ile Endometrial Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Salih TAŞKIN¹, Batuhan ÖZMEN², Tülin Demirci KAHVECİ¹, Emine SEZGİNKURT¹, Murat SEVAL¹, Cihat ÜNLÜ¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara University Faculty of Medicine Ankara, Turkey

²Infertility Diagnosis, Treatment and Research Center, Ankara University Faculty of Medicine Ankara, Turkey

Received 18 October 2004; received in revised form 27 December 2004; accepted 5 January 2005

Abstract

Comparison of Transvaginal Ultrasonographic Endometrial Thickness With the Results of Endometrial Biopsy in Perimenopausal Irregular Bleeding

Objective: To compare the efficacy of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy for detection of endometrial pathology in pre-menopausal women with irregular uterine bleeding.

Materials and Methods: One hundred and twenty-six women with irregular uterine bleeding participated in the study. Initially, the endometrial thicknesses of participants were evaluated by transvaginal ultrasonography which were followed by endometrial biopsy for histo-pathological assessment. The histo-pathological results were then compared with transvaginal ultrasonography endometrial findings. The assessments of endometrial thicknesses for specific endometrial pathologies were made and the correlations were studied. Different cut off values were studied for efficacy.

Results: One hundred and four out of 126 women (82.5%) had normal histological findings, whereas 22 (17.5%) had abnormal histological findings. No endometrial cancer cases were diagnosed in this study. The mean endometrial thicknesses in 104 women with normal endometrial histology and in participants with abnormal histology were 10.9 mm (range 1.5-28 mm) and 15.2 mm (range 4.4-30 mm). The sensitivity, specificity and positive predictive values were 100%, 2%, 18% for a cut-off limit of 4 mm endometrial thicknesses. However better specificity and positive predictive values were obtained with higher cut off values, nearly 20-36% sensitivity defect was observed.

Conclusion: Endometrial biopsy is the golden standard test for endometrial pathologies in pre-menopausal women with irregular uterine bleeding. Transvaginal ultrasonography should be used to evaluate the differential diagnosis of endometrial pathologies (such as Myoma uteri) and for current diagnosis it must be used along with endometrial biopsy.

Keywords: pre-menopause, uterine bleeding, irregular, ultrasonography, endometrium, biopsy

Özet

Amaç: Premenopozal dönemde düzensiz uterin kanaması olan kadınlarda endometrial patolojilerin tanısında transvajinal ultrasonografi (TVS) ile endometrial biyopsi sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metot: Premenopozal düzensiz uterin kanaması olan 126 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Transvajinal ultrasonografi ile hastaların endometrial çift duvar kalınlık (EÇDK) ölçümünü takiben endometrial doku örnekleme yapılarak, TVS bulguları ile doku örneği histolojik bulguları karşılaştırılmıştır. Endometrial çift duvar kalınlığının spesifik endometrial patolojilerle arasındaki bağlantı incelenmiş ve etkinliğin değerlendirilmesinde farklı eşik değerler (cut-off) kullanılarak analizler yapılmıştır.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 126 hastanın %82.5'inde (n=104) normal histolojik bulgular saptanırken, %17.5'inde (n=22) anormal histolojik bulgular saptandı. Endometrial malignensi saptanmadı. Normal histolojisi olan hastaların ortalama endometriyum çift duvar kalınlığı (EÇDK) 10.9 mm (1.5-28 mm) iken, anormal patoloji grubunda 15.2 mm (4.4-30 mm) saptandı. Dört mm sınır EÇDK değeri olarak alındığında tüm endometrial patolojilerin tanısı konulabilmekte ve bu değer için sensitivite, spesifisite ve pozitif prediktif değer sırasıyla %100, %2 ve %18 olmaktadır. Endometrial sınır değer yükseltildikçe daha iyi spesifisite ve pozitif prediktif değerler elde edilse de yaklaşık %20-36 sensitivite hataları gözlenmektedir.

Tartışma: Endometrial biyopsi düzensiz uterin kanamalı premenopozal hastalarda endometrial patolojilerin tanısında altın standart kabul edilmelidir. Transvajinal sonografi endometrial patolojilerin ayırıcı tanısında kullanılmalı ve kesin tanı için endometrial biyopsi ile beraber değerlendirilmelidir.

Anahtar sözcükler: premenopoz, düzensiz uterin kanama, ultrasonografi, endometriyum, biyopsi

Corresponding Author: Dr. Batuhan Özmen
Uyum Sitesi, No:27, Çayyolu, Ankara, Türkiye
Phone : +90 312 241 73 39
Fax : +90 312 362 05 60

Giriş

Premenopozal dönemde jinekolojik şikâyetlerin %70'i irregüler uterin kanama ile ilişkilidir (1,2). Bu dönemdeki uterin kanamalarda tanı için yapılacak endometrial biyopsilerin ancak %20'sinde patolojik bulgulara rastlanmaktadır (3,4,5). Bu nedenle endometrial örnekleme rutin olarak yapılması sorgulanmakta ve transvajinal ultrasonografinin (TVS) endometrial patolojilerin tanısında ve endometrial örnekleme için hasta seçiminde yardımcı olabileceği öne sürülmektedir (3,6,7). Bunun yanında TVS'nin tanıdaki etkinliğinin sınırlı kalabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (8).

Bu çalışmada amaç premenopozal dönem irregüler uterin kanama şikâyeti ile başvuran hastalarda TVS ile endometrial biyopsi sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metot

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Jinekoloji Polikliniği'ne, irregüler uterin kanama şikâyeti (menoraji, metroraji, menometroraji) ile başvuran 39-50 yaşlarındaki 126 hasta, onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Menstrüel düzen, jinekolojik operasyonlar, obstetrik öykü, sistemik hastalık (hipertansiyon, diabetes mellitus) ve ilaç kullanımını da sorgulayan geniş bir anamnez alındı. Hastalardan tam kan sayımı ve hormon tetkikleri için menstrüel siklusun 2.-4. günlerinde kan örnekleri alındı ve aynı gün jinekolojik muayene, TVS ve takiben endometrial biyopsi uygulandı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 39 yaş ve üzerinde premenopozal dönem irregüler uterin kanamanın olması, jinekolojik muayene ve TVS ile pelvik anomalinin saptanmamış olması, herhangi bir hormon tedavisi uygulanmaması olarak belirlendi.

Tüm katılımcılara endometrial biyopsi öncesinde litotomi pozisyonunda ve mesane boş iken TVS uygulanarak transvers ve longitudinal kesitler ile değerlendirme yapıldı (Shimadzu SDU 450, 5.0 MHz vajinal prob). Kanama nedeni olabilecek endometriyum dışı patolojiler (myoma uteri; submuköz, kaviteyi bozan myomlar gibi) dışlandı ve endometriyum değerlendirildi. Endometrial çift duvar kalınlığı (EÇDK), aynı kişi tarafından (Dr. S.T.), longitudinal kesitte her iki endometrial bazal duvarı içerecek şekilde ve endometriyumun en kalın olan yerinden ölçüldü.

Endometrial biyopsi herhangi bir anestezi yöntemi uygulanmadan tek kullanımlık no:6 plastik kanüllerle (manuel vakum küretaj) gerçekleştirildi. Materyaller %10 formalin solüsyonu içerisinde, incelenmek üzere üniversitemizin patoloji laboratuvarına gönderildi. Materyallerin değerlendirilmesinde proliferatif endometriyum, sekretuar endometriyum ve atrofi normal olarak değerlendirilirken, polip, hiperplaziler ve malignite anormal patoloji (9) olarak sınıflandırıldı.

TVS ile saptanan endometriyuma ait sonuçlar ile endometrial örneklerin histolojik sonuçları karşılaştırıldı ve aralarındaki korelasyon varlığı araştırıldı.

İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U ve Student's t-test kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. EÇDK değerlerine göre TVS'nin endometrial patolojileri saptamadaki pozitif prediktif değeri (PPD), sensitivitesi, spesifitesi ve negatif prediktif değeri (NPD) hesaplandı.

Sonuçlar

Yüz yirmi altı hastanın yaş ortalaması 43.7 (39-50) olarak bulundu. Anormal bulgu saptananların (Patoloji(+)) grubu (n=22) yaş ortalaması (43.5 yaş, 39-48 arası) ile normal histolojik bulgu saptananların (patoloji(-)) grubu (n=104) yaş ortalaması (43.7 yaş, 39-50) arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1. Yaş ortalamaları için patoloji(-) grubuna göre p değerleri

	n	Yaş ortalaması	p
Tüm Patoloji(-)	104	43.73	
E. polip	4	43.50	NS
Basit atipisiz	13	43.23	NS
Kompleks atipisiz	3	42.66	NS
Kompleks atipili	2	47.00	NS
Tüm Patoloji (+)	22	43.54	NS

Patoloji(+) grubundaki hastaların %13.6'sı nulliparöz iken, patoloji(-) grubunda bu oran %4.8'di ve nulliparite açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Hipertansiyon sıklığı her iki grupta benzer, anormal patolojisi olan grupta %13.6, normal olan grupta %14.4 idi. Tip 2 diabetes mellitus sıklığı patoloji(+) grubunda %4.5, patoloji(-) grubunda %3.8'di. Hipertansiyon ve diabetes mellitus için gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve nulliparite açısından özellikleri

	HT	DM	Nulliparite
Patoloji(-)	15/104 (%14.4)	4/104 (%3.8)	5/104 (%4.8)
Patoloji(+)	3/22 (%13.6)	1/22 (%4.5)	3/22 (%13.6)
Toplam	18/126	5/126	8/126

HT, DM için iki grup arasında p değeri anlamlı değilken, nulliparite için anlamlıdır.

Endometrial örneklerin patolojik incelemesinde 126 hastanın %17.5'inde (n=22) anormal bulgular, %82.5'inde (n=104) normal histolojik bulgular saptandı. Anormal bulguların %18'i endometrial polip (n=4), %59.1'i basit atipisiz endometrial hiperplazi (n=13), %13.6'sı kompleks atipisiz hiperplazi (n=3) ve %9'u kompleks atipili hiperplazi (n=2) olarak rapor edildi. Endometrial malignite izlenmedi. Patoloji (-) grubunun %53.8'inde (n=56) proliferatif endometriyum, %42.3'ünde (n=44) sekretuar endometriyum, %3.8'inde (n=4) atrofik endometriyum saptandı.

Anormal patoloji sonucu olan 22 hastada ortalama EÇDK 15.22 mm (4.4 mm-30 mm), normal histolojik sonucu olan 104 hastada 10.97 mm (1.5 mm-28 mm) idi. Bu iki ortalama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Tablo 3'te farklı patolojilerde ortalama EÇDK değerleri ve normale göre p değerleri gösterilmiştir.

Endometrial kalınlık için sınır değer 4 mm olarak alınırsa tüm patolojilere tanı konulabilmektedir. 4 mm için sensitivite

Tablo 3. Patolojiler ile normal grup karşılaştırıldığında p değerleri

	n	Ortalama EÇDK	p
Patoloji(-)	104	10.97	
E. polip	4	12.10	NS
Basit atipisiz	13	16.40	<0.05
Kompleks atipisiz	3	9.80	NS
Kompleks atipili	2	21.9	<0.05
Tüm Patoloji(+)	22	15.22	<0.05

Tablo 4. Değişik endometrial kalınlıklarda patolojileri saptayabilme parametreleri

EÇDK	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)
4 mm	100	2	18	100
5 mm	95	6	18	86
6 mm	95	9	18	90
7 mm	95	14	19	94
8 mm	91	20	19	91
9 mm	91	30	22	94
10 mm	86	40	23	93
11 mm	82	51	26	93
12 mm	77	61	29	93
13 mm	64	69	30	90
14 mm	55	80	36	89
15 mm	45	86	40	88
16 mm	36	88	53	87
17 mm	27	93	46	86
18 mm	27	95	55	86
19 mm	18	95	44	85
20 mm	14	97	50	84
25 mm	14	99	75	84
30 mm	5	100	100	83

te, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sırasıyla %100, %2, %18 ve %100 olarak saptandı. Tablo 4'te değişik endometrial kalınlıklarda tanıyı belirleyebilen parametreleri görülmektedir.

Tartışma

Premenopozal irregüler uterin kanama durumunda yapılan endometrial biyopsilerin ancak %20'sinde anormal patolojik sonuçlar tespit edilmektedir (3,4,5). Bu nedenle TVS'nin endometrial patolojileri saptamada doku örneklemesinden önce kullanılmasını savunan bir çalışmada (3) EÇDK için 13 mm sınır değer alındığında tüm patolojilerin saptanabildiği bildirilmiştir. Seksen premenopozal hastanın (40-52 yaş) dahil edildiği bu çalışmada, EÇDK için sınır değer 13 mm olarak alındığında spesifisite, sensitivite ve pozitif prediktif değerler sırasıyla %100, %71.6 ve %40.6 olarak gösterilmiştir. Bu bulguların ışığında TVS bulgularının invazif tanı yöntemlerinden (endometrial biyopsi) önce belirleyici olması gerektiğini savunmuşlardır. Premenopozal 196 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada (4) EÇDK için 10 mm sınır değer önerilmiş ve TVS'nin tanıda ilk basamak olması gerektiği rapor edilmiştir. Buna karşın Dijkhuizen ve arkadaşları (10), çalışmalarında, sınır EÇDK 10 mm alındığında, premenopozal irregüler uterin kanamalarda TVS'nin hiperplazileri saptamada etkin olduğunu, ancak endometrial polip için ayırt e-

dici olmadığını bildirmişlerdir. Dueholm ve arkadaşları da (8) TVS'nin endometrial patolojilerin tanısında sınırlı etkinlikte olduğunu savunmuşlardır.

TVS'nin genel olarak postmenopozal dönem uterin kanamalarda daha etkin olduğu kabul edilse de (11,12,13), görüldüğü gibi premenopozal dönemde endometrial patolojileri saptamadaki etkinliği ile ilgili karşıt yorumlar vardır. Ancak yine de gerek premenopozal, gerekse postmenopozal dönem uterin kanamaların tanısında fikir birliği sağlanmış sınır EÇDK değeri ve tanıda izlenecek kesin bir yol saptanamamıştır (14).

Bizim çalışmamızda anormal patoloji saptama oranı, diğer yayımlar ile benzer (3,4,8) olmasına rağmen, TVS'nin endometrial biyopsi için belirleyici olmasını savunan yayımların (3,4) aksine 4.4 mm'lik endometrial çift duvar kalınlığında bile patolojik bulgular izlenmiştir (kompleks atipisiz hiperplazi). Bu değerın sınır alınması durumunda tüm endometrial patolojilere tanı konulmakla beraber spesifisite oldukça düşük olmaktadır. Ayrıca patoloji(-) ve patoloji(+) grupları arasında endometrial kalınlıklar arasında istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı fark olmasına rağmen, endometrial kalınlıklar patolojilere spesifik değildir (Tablo 4).

Paraskevaidis ve arkadaşlarının çalışmasında (3) alınan 13 mm'lik sınır değer ile tüm patolojilere tanı konulabilirken, bu değer bizim çalışmamıza uygulandığında, sırasıyla spesifisite, sensitivite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer, %64, %69, %30 ve %90 olarak belirlenmekte ve bu durumda endometrial patolojilerin %56'sı gözden kaçırılmış olmaktadır. Buna karşın literatürde sonuçları bizim çalışmamıza benzerlik gösteren çalışmaların birinde (8) premenopozal irregüler uterin kanaması olan 355 hasta değerlendirilmiş ve düşük EÇDK değerlerinde hiperplazi ve polip sıklığının az olduğu, ancak düşük EÇDK değerleri ve normal TVS bulgularında bile endometrial patoloji saptanabileceği vurgulanmıştır. Buna benzer diğer çalışmalarda EÇDK için sınır değer kullanılması ile endometrial patolojilerin atlanabileceği (15) ve premenopozal dönemde TVS'nin etkinliğinin sınırlı olduğu (10) savunulmuştur.

Endometrial patolojilerin saptanması için yapılacak tanısal girişimler öncesinde TVS ile ölçülen endometrial kalınlık ile beraber endometrial morfolojinin de göz önüne alınması, TVS'nin etkinliğini artırır (16). Sheikh ve arkadaşları, endometrial fokal ekobenite artışı, diffüz inhomojenite, diffüz homojenite artışı ve endometrial sınırlarında düzensizlik olan uterin kanamalı hastaların, endometrial kalınlıkları normal sınırlarda olsa bile bu olgulardan endometrial biyopsi alınması gerektiğini bildirmişlerdir (17).

Endometrial patoloji riski nulliparite, hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığında artar (18,19,20). Çalışmamıza dahil edilen hasta popülasyonunda nulliparitenin endometrial patoloji ile birlikteliği patoloji(-) grubuna göre anlamlı olarak yüksek düzeyde bulunurken, hipertansiyon ve diabetes mellitus için böyle bir birliktelik saptanmamıştır.

Premenopozal dönem düzensiz uterin kanamalarda endometrial kalınlık ne olursa olsun endometrial örneklemenin rutin yaklaşım olması tartışılrsa da TVS'nin patolojileri saptamada yetersiz kalabileceği görülmektedir. Sunduğumuz çalışmaya göre endometrial örnekleme öncesinde TVS bulguları ile hasta seçimi yapılması planlanır ve sınır değeri 4.4 mm üzerinde belirlenirse, değişik oranlarda endometrial patolojiler tanımlanamayacaktır. Bu durumda malignite öncüsü lezyonların tanısı atlanmış olacak ve malignite gelişme riskinin [hiperplazi tipine bağlı olmak üzere %1 ile %29 oranında (21,22)] önüne geçilememiş olacaktır. Tedavi edilmediği takdirde, prekürsör lezyonlardan 13.4 yıllık bir süre sonunda %23 oranında endometriyum kanseri geliştiği (21) düşünüldüğünde, tanısı konulamayan her hastanın bu risk ile karşı karşıya kalacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Sunduğumuz çalışmada premenopozal dönemde endometrial patolojilerin saptanmasında TVS ile endometrial biyopsi sonuçları arasındaki korelasyonu değerlendirdik. Sonuç olarak transvajinal ultrasonografi irregüler kanamanın endometriyum dışı nedenlerinin dışlanmasında kullanılmalıdır. Ancak kanama nedeninin endometriyumla ilgili olduğu durumlarda sadece TVS kullanımı tanıya yetersiz kalacaktır. İrregüler kanama nedeni endometrial patoloji olarak düşünülüyorsa kısa süreli, basit ve komplikasyonu az olan endometrial doku örnekleme yapılmalıdır. TVS bulgularına göre hareket edilecek olursa belirli oranlarda endometrial patolojiler tanımlanamayacaktır.

Teşekkür: Hemşirelerimiz Hanife Ekiz ve Aygün Yılmaz'a çalışmanın yürütülmesindeki katkıları için teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Bain C, Parkin DE, Cooper KG. Is outpatient diagnostic hysteroscopy more useful than endometrial biopsy alone for the investigation of abnormal uterine bleeding in unselected premenopausal women? A randomised comparison. *Br J Obstet Gynaecol.* 2002;109(7):805-11.
2. Mencaglia L, Perino A, Hamou J. Hysteroscopy in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Reprod Med.* 1987;32:577-83.
3. Paraskevidis E, Kalantaridou SN, Papadimitriou D, Pappa L, Malamau-Mitsi V, Zikopoulos K, Kazantzis E, Lolis ED, Agnantis NJ. Transvaginal uterine ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease in perimenopausal women with uterine bleeding. *Anticancer Research.* 2002;22:1829-32.
4. Bakos O and Heimer G. Transvaginal ultrasonographic evaluation of the endometrium related to the histological findings in pre- and perimenopausal women. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;45:199-204.
5. Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, Snyder JR, Schwartz LB. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(1):102-8.
6. Patai K, Szentmariay IF, Jakab Z, Szilagy G. Early detection of endometrial cancer by combined use of vaginal ultrasound and endometrial vacuum sampling. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12(3):261-4.
7. Tongsong T, Pongnarisorn C, Mahanuphap P. Use of vaginosonographic measurements of endometrial thickness in the identification of abnormal endometrium in peri- and postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound.* 1994;22(8):479-82.
8. Dueholm M, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Can the endometrial thickness as measured by trans-vaginal sonography be used to exclude polyps or hyperplasia in pre-menopausal patients with abnormal uterine bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(7):645-51.
9. Longacre TA, Kempson RL and Hendricsson E. Endometrial hiperplasia, metaplasia and carcinoma. In: Haines and Taylor: *Obsterical and Gynecological Pathology* (Fox H. Ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995, pp 421-510.
10. Dijkhuizen FP, Brolmann HAM, Potters AE, Bonges MY, Heintz AP. The Accuracy of Transvaginal Ultrasonography in the Diagnosis of Endometrial Abnormalities. *Obstet Gynecol.* 1996;87:345-9.
11. Davidson KG, Dubinsky TJ. Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal vaginal bleeding. *Radiol Clin North Am.* 2003;41(4):769-80.
12. Sousa R, Silvestre M, Almeida e Sousa L, Falcao F, Dias I, Silva T, De Oliveira C, Oliveira HM. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(9):856-62.
13. Persadie RJ. Ultrasonographic assessment of endometrial thickness: a review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24(2):131-6.
14. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):401-8.
15. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(6):493-8.
16. Weber G, Merz E, Bahlmann F, Rösch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:265-70.
17. Sheikh M, Sawhney S, Khurana A, Al-Yatama M. Alteration of sonographic texture of the endometrium in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:1006-10.
18. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, Francheschi S. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer.* 1998;76(6):784-6.
19. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fedele L, Balotta F. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(2):522-7.
20. Anastasiadis PG, Skaphida PG, Koutlaki NG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Descriptive epidemiology of endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(2):131-4.
21. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The Behaviour of endometrial hyperplasia: a long term study of untreated hyperplasia in 170 patients. *Cancer.* 1985;56:403-12.
22. Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasia and related changes. In: Kurman RJ (ed): *Blaustein's Pathology of Female Genital Tract.* 4th ed. New York: Springer-Verlag. 1994;pp 411-38.