



Endometriehyperplasi uden atypi

Forfattere:

Arbejdsgruppens medlemmer anføres alfabetisk efter efternavn.

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Anne Bundgaard	Overlæg	Hvidovre Hospital
Susanne Neergaard Poll	Overlæge	Hvidovre Hospital
Johanna Schoeller	Afdelingslæge	Hillerød Hospital

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 2

Korrespondance:

Susanne.neergaard.poll.01@regionh.dk

Status

Første udkast: august 2022

Diskuteret på Hindsgavl dato: 16.9.2022

Endelig guideline dato: 04.09.2023

Externt review:

Guideline gennemgået af Lian Ulrich, overlæge i gynækologi, Kirsten Marie Jochumsen, overlæge, gynækologisk obstetriks afdeling, OUH samt Birgitte Hjelm Winberg, overlæge, Patologi afdelingen, Herlev-Gentofte Hospital forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet d. 16.-17. september 2022, COI for referees: Se appendiks 2

Indholdsfortegnelse

Oversigt over kliniske rekommandationer	2
Forkortelser	2
Indledning	3
Afgrænsning af emnet	5
Litteratur søgningsmetode	5
Evidensgradering	5
PICO 1: Skal patienter med EH uden atypi behandles med peroral gestagen eller LNG-IUD6	
PICO 2: Hvor længe skal kvinder med EH behandles/observeres	7
Appendix 1 Flowchart	14
Appendix 2 COIs	15

Oversigt over kliniske rekommandationer:

Styrke

Behandling med gestagen er effektiv i behandling af EH uden atypi. Behandlingen skal vare minimum 6 mdr. for at opnå størst chance for regression.	A
LNG-IUD skal være første valg, da den har større behandlingseffekt og brugervenlighed end peroral behandling med gestagen.	A
Hvis peroral gestagen behandling foretrækkes anbefales kontinuerlig behandling fremfor cyklisk (tabl. Provera 10-20 mg dgl.) i 6 mdr.	A
Patienter med BMI > 35 har høj risiko for tilbagefald af EH efter seponering af LNG-IUD og anbefales behandling i op til 5 år. Hos patienter med BMI < 35 kan man overveje seponering af LNG-IUD ved betydelige bivirkninger eller øget risiko for mamma cancer.	B
Efter behandling anbefales kontrol efter 6 mdr. med endometriebiopsi.	B
Ved fornyet blødning efter afsluttet behandling, da henvisning til gynækologisk vurdering.	C
Kvinder med BMI > 35 anbefales årlig kontrol under behandling med LNG-IUD.	D
Ved fornyet blødning efter afsluttet behandling, da henvisning til gynækologisk vurdering.	C
Pt. bør informeres om risikofaktorer for EH er: højt BMI, diabetes, østrogen med utilstrækkeligt gestagentillæg. Højt BMI er største risikofaktor.	B
Hos kvinder med tidligere mamma cancer bør deres risiko for at udvikle recidiv af mamma cancer ved behandling med LNG-IUD opvejes overfor deres operationsrisiko ved hysterektomi.	✓

Forkortelser:

PMB (postmenopausal blødning), EH (endometriehyperplasi uden atypi), AH (atypisk endometriehyperplasi), EC (endometriecancer), UL (ultral lyd)

Indledning:

Baggrund:

Dette er en delvis ny guideline. Endometriehyperplasi (EH) og behandling af dette har tidligere været behandlet i forskellige guidelines. Denne guideline omhandler både præ- og postmenopausale kvinder, da der i litteraturen ikke differentieres mellem disse grupper. Postmenopausal blødning guideline fra 2010 henviser til guideline om abnorm blødning fra uterinkaviteten fra 2003, men denne er opdateret i 2010 uden behandling af emnet EH. I PMB guideline fra 2010 er der lavet en update om EH for postmenopausale kvinder. I den nye opdatering af PMB (2020), er EH ikke behandlet, og derfor dannes denne selvstændige guideline for både præ- og postmenopausale kvinder.

I 2014 ændrede WHO nomenklaturen for EH (1). Tidligere var hyperplasi opdelt i simpel og kompleks hyperplasi med eller uden atypi, men i 2014 overgik man til en mere enkel opdeling, nemlig hyperplasi med eller uden atypi.

Udvikling af EH skyldes primært overproduktion af østrogen, hvorfor behandlingen heraf tilstræber at nedsætte niveauet af østrogen eller balancere det med gestagenbehandling. Risikofaktorer for udvikling af hyperplasi er flere (overvægt, diabetes, østrogen uden gestagen og alder), hvor BMI er største risikofaktor, hvorfor vægttab kan være af afgørende betydning for behandling af endometrie hyperplasi (2, 3).

Endometriecancer (EC) er den hyppigste gynækologiske cancer i den vestlige verden, og stadig voksende, og eftersom de fleste typer EC antages at udvikles fra EH, er korrekt diagnose og behandling af EH essentiel i forebyggelsen af EC (4). Det estimeres at kvinder med EH uden atypi har en risiko på under 5% for udvikling af EC (5), hvilket blandt andet bekræftes i Lacey et al. studie som er et 20 års followup studie (6). Iversen & Dueholm, 2018 (7) estimerer dog risikoen helt op til 20%, som inkluderer 114 kvinder med kompleks hyperplasi, som følges gennem 9-14 år. 15% af de kvinder som diagnosticeres med hyperplasi, udvikler atypisk hyperplasi eller endometriecancer indenfor det første år, mens yderligere 5% udvikler cancer/atypi indenfor 5 år efter diagnosen.

I Cochrane review 2020 ses studier med op til 27% regression af EH uden behandling, hvor det drejer sig om regression på 89-99% ved behandling med LNG-IUD. Studierne inkluderer både præ- og postmenopausale kvinder (3).

Det er her vigtigt at pointere, at der ikke findes langtidsstudier i forhold til behandling af EH (max follow up ved behandling er 24 måneder).

Det skal her bemærkes, at der synes at være forskel på perimenopausale og postmenopausale kvinder med EH, i det der umiddelbart ses en større spontan regressionsrate hos perimenopausale kvinder, og der kan være rationale i at afvente behandling og kontrollere med biopsier, hvis kvinden ikke ønskes behandling. Dog vil der ofte være behandlingsindikation grundet blødningsproblemer. Der er i de refererede studierne ikke taget højde for præ- eller postmenopausale kvinder, hvorfor det ikke har været muligt at lave opdeling i behandling af præmenopausale kontra postmenopausale kvinder. Indsat er flowchart der omtaler

perimenopausale kvinder.

BMI er største risikofaktor for udvikling af EH (både før, under og efter menopausen) grundet ekstra load af eksternt produceret østrogen i fedtvæv. Det er derfor af afgørende betydning at tage patientens BMI i betragtning, når man vælger behandlingsstrategi for patienten (2).

Diagnosticering af hyperplasi beror på en evaluering af kirteltætheden og stromavolumen set i forhold til vævet som helhed, med skelen til om patienten er ung eller gammel, præ-, peri- eller postmenopausal mm., ligesom der foretages en vurdering af kirtelepitelcellerne mht.

uregelmæssigheder i kernestørrelse, kromatinstrukturer og nukleoler til vurdering af mulig atypi (8). Skellen mellem hyperplasi med og uden atypi er den væsentligste prognostiske faktor for vurdering af risiko for udvikling af karcinom. Der er dog en kendt og betydelig inter- samt intra-observatør varians i forhold til vurdering af både hyperplasi og atypi.

Af denne grund har man i nogle studier forsøgt at udvikle og anvende en scoringsmodel, der kan tage højde for dette, såkaldt D-score, der er et computeriseret diagnostisk patologi-værktøj, og er forsøgt anvendt som en prædiktør for risiko for udvikling af EC ved EH (9). Denne metode er dog fortsat for uprøvet og har derfor ikke vundet indpas i den internationale eller danske litteratur. Studier der anvender D-score som diagnostisk værktøj for EH anvendes også i denne guideline.

Der er i 2016 publiceret Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline | February 2016: Management of endometrial hyperplasia, og denne guideline læner sig delvis op ad NICE's rekommandationer tilpasset evidens og danske forhold.

Mamma cancer og LNG-IUD.

Et systematic review i 2020 publiceret i AOGS, som omhandler behandling med LNG-IUD og risiko for mamma cancer, inkluderende 7 studier i en meta-analyse (10). Studiet konkluderer en marginal øget risiko for mamma cancer hos de præmenopausale kvinder, dog en øget risiko på op til 40% for de postmenopausale kvinder, baseret på 2 finske studier (11, 12). Begge disse registerstudier har benyttet sig det finske register for mamma cancer og årstallene fra inklusionen overlapper betydeligt. Dette betyder at studierne hver for sig skal vægtes i mindre grad eller sågar betragtes som kun et enkelt studie, hvilket ikke er blevet gjort i ovennævnte systematiske review. De to finske studier er desuden blevet kritiseret for mulig "selection bias", idet anlæggelse af LNG-IUD netop hos kvinder i risiko for mammacancer vil blive betragtet som det mindst risikable hormonvalg i Finland. Jareid er det eneste studie som inkluderer postmenopausale kvinder i et prospektive kohorte studie (13). Her findes en OR på 1,03 (0,91 – 1,17) og dermed ingen øgning i risiko for mamma cancer. Her angives en næsten dobbelt så stor andel af postmenopausale kvinder i kontrolgruppen, men resultaterne er justeret for BMI, alder ved start af follow up, brug af orale kontrceptiva, fødsler, fysisk aktivitetsniveau samt menopausestatus ved start af follow up. Det betyder, at der vedrørende de postmenopausale kvinder foreligger 2 studier som trækker i hver deres retning. På denne baggrund synes vi ikke at man kan konkludere at postmenopausale kvinder er i væsentligt øget risiko for mamma cancer ved brug af LNG-IUD, men formentlig er risikoen lidt øget.



Afgrænsning af emnet:

Denne guideline indeholder behandling og kontrol af endometriehyperplasi, men ikke atypisk hyperplasi, da dette skal behandles og kontrolleres som EC. Guidelinen omhandler ikke kvinder i antihormonbehandling (inkl. behandling for brystkræft).

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: maj
2022 Databaser der er søgt i: Pubmed

Søgetermer: Endometrial Hyperplasia Relapse

Søgestreng: ("Endometrial Hyperplasia"[Mesh] AND (2010:2021[pdat])) OR ("Endometrial Hyperplasia" AND (2020:2021[pdat]))

Tidsperiode: 2010 – 2022

Sprogområde: engelsk

Evidensgradering:

Oxford version marts 2009.



PICO 1: Skal patienter med EH uden atypi behandles med peroral gestagen eller LNG-IUD

Problemstilling

Skal patienter med EH uden atypi behandles med peroral gestagen eller LNG-IUD? Patientgruppen er forsøgt delt op i præ- og postmenopausale kvinder. Der er i de fleste studier ikke en klar angivelse af kvindernes menopausestatus, og dermed ikke enslydende definition af hvornår der er tale om en postmenopausal kvinde

P: Kvinder med EH uden atypi uanset menopausestatus

I: Behandling med LNG-IUD

C: Behandling med peroralt gestagen

O: EH med atypi/EC

Kvalitet af evidens:

Gennemgang af evidens:

Søgestreng:

Der er foretaget en søgning på "management of non-atypical endometrial hyperplasia", som gav 79 resultater, kun en var relevant for dette PICO og var en del af den anden søgning (K. Dolapciogul, The efficacy of intrauterine versus oral gestagen).

Gallos et al. 2010 gennemgik i et systematisk review af 24 studier (n=1001), effekten af oral gestagen sammenlignet med LNG-IUD hos patienter med kompleks hyperplasi uden atypi. Menopausestatus var kun opgjort i to af studierne. De foretog en meta-analyse af de kontrollerede studier (n=389) og fandt generelt en højere regressionsrate ved behandling med LNG-IUD i forhold til per oral gestagen behandling (regressionsraten 92% versus 66%). Den hyppigst brugte perorale behandling var medroxyprogesteronacetat (MPA) 10-20 mg dgl. eller norethisteron i varierende mængde (3-5 mg) (14).

Gallos et al. 2013 viste i et andet komparativt kohortestudie (n=344), at LNG-IUD behandling af EH med og uden atypi resulterede i større regressionsrate end peroral gestagen behandling (94.8% versus 84 %). Den perorale behandling varede 3-6 mdr. Kvindernes menopausestatus var ikke oplyst (15).

Ismail et al. 2013 sammenlignede i et prospektivt randomiseret studie 90 præmenopausale kvinder

med EH uden atypi med 3 forskellige gestagen behandlinger. De 3 grupper blev behandlet med hhv. MPA 10 mg dgl., norethisteron 15 mg dgl. 10 dage per cyklus (15 mg er dog en noget højere dosis end vi normalt ville bruge) eller LNG-IUD. Patienterne blev kontrolleret efter 3 måneder og viste regressionsrater på hhv. 60%, 56,6 % og 66,67 %. Man konkluderede at LNG-IUD er en brugervenlig og effektiv behandlingsform til EH uden atypi (16).

Dolapcioglu et al. 2013 har, i et lille randomiseret forsøg, vist høj regressionsrate ved at øge behandlingstiden fra 3 til 6 mdr. 104 patienter i alderen 30-50-år med EH uden atypi blev randomiseret til LNG-IUD eller Provera-behandling. Efter yderligere 3 måneders behandling til i alt 6 måneders behandling var regressionsraten øget fra 84% til 100% for gruppen behandlet med LNG-IUD, mens den for Provera-gruppen øges fra 50% til 64% (17).

Ørbo et al. 2013 har i et norsk randomiseret forsøg undersøgt 170 kvinder med EH i alderen 30-70. 10 af de 170 kvinder var postmenopausale, og 19 havde AH. Kvinderne blev behandlet med enten LNG-IUD, MPA 10 mg cyklisk 10 dage pr cyklus eller kontinuerligt/daglige i 6 mdr. 153 gennemførte 6 måneders behandling (LNG-IUD blev seponeret). Behandlingen med LNG-IUD og kontinuerlig MPA 10 mg var signifikant bedre end cyklisk MPA 10 mg. (18).

Hashim et al. 2015 har i en metaanalyse med 7 randomiserede kontrollerede forsøg fundet, at LNG-IUD har en højere regressionsrate end peroral gestagen behandling efter 3 måneder (OR 2.30, 95% CI 1.39–3.82), 6 måneder (OR 3.16, 95% CI 1.84–5.45), 12 måneder (OR 5.73, 95% CI 2.67– 12.33) og 24 måneder (OR 7.46, 95% CI 2.55–21.78). Gruppen behandlet med LNG-IUD havde mindre sandsynlighed for hysterektomi i løbet af followup perioden (OR 0.26, 95% CI 0.15– 0.45) (19).

I et Cochrane review fra 2020 (3) med 10 RCT (1108 kvinder, både pre- og post- menopausale) fandt man, at LNG-IUD formentligt øger regressionsrate af EH sammenlignet med ikke-intrauterin gestagen (p.o og injektion) vurderet på 6 måneders follow-up. (OR 2.94, 95% CI 2.10 to 4.13; I² = 0%; moderate-quality evidence). Alle studier evaluerede behandlingsvarighed på op til 6 mdr. Evidensgraden var fra lav til moderat. De konkluderer, at regression af EH efter behandling med ikke-intrauterin progestogen er omkring 72%, mens den for behandling med LNG-IUD er omkring 85% til 92%. Ved langtids follow-up (12 mdr) ser det ud til at regression af EH er øget ved brug af LNG-IUD i forhold til ikke-intrauterin progestogen (OR 3.80, 95% CI 1.75 to 8.23; 1 RCT, 138 patienter; low-quality evidence) (20).



Resume af evidens

Det har ikke været muligt at skelne mellem behandlingsform til præ- og postmenopausale patienter med EH uden atypi. Dog ser det ud til at de har samme behandlingseffekt af gestagenbehandlingen. (1,5)	2a
Behandling med LNG IUD har størst behandlingseffekt i forhold til perorale gestagenbehandlinger. (1-6)	1a

Kliniske Rekommendationer

Behandling med gestagen er effektiv i behandling af EH uden atypi. Behandlingen skal vare minimum 6 mdr. for at opnå størst chance for regression.	A
LNG-IUD skal være første valg, da den har større behandlingseffekt og brugervenlighed end peroral behandling med gestagen.	A
Hvis peroral gestagen behandling foretrækkes anbefales kontinuerlig behandling fremfor cyklisk (tabl. Provera 10-20 mg dgl.) i 6 mdr.	A

PICO 2: Hvor længe skal kvinder med EH behandles/observeres?

P – kvinder med EH

I – kontrol af endometriet

C – afsluttes fra kontrollerne

O – tilbagefald af EH eller EC

Kvalitet af evidens:

Gennemgang af evidens:

I den sidste guideline fra 2010 har man konkluderet at gestagenspiral var den optimale behandling af EH. Ikke mange studier belyste den optimale varighed af behandlingen, men responsraten var høj i de fleste studier med en regression af EH på 100% efter 6 måneders behandling (21). En metaanalyse fra Gallos 2010 med n=1001 viste ligeledes en fin regression efter behandling med gestagen spiral på 92% ved kompleks hyperplasi (14).

Kvindernes menopausestatus bliver i de fleste studier observeret, men der bliver ikke differentieret i forhold til behandlingsmodus.

Der er publiceret flere nye studier siden 2010, som udover regression af hyperplasi belyser tilbagefalds-raten, altså hvor mange kvinder får tilbagefald af EH efter behandlingsophør (22-26). Studierne bruger forskellige former for biopsitagning, kun studiet fra Iversen (7) refererer til at have brugt hysteroskopisk biopsitagning, ellers er der refereret til "dilation and curettage", vabra, "endometrial biopsi", "outpatient endometrial sampling".

Ingen studier beretter om brugen af ultralyd i kontrolforløbet for EH. I en retrospektiv undersøgelse fra Rotenberg, hvor 1808 kvinder i en periode på 11 år har fået lavet en "endometrial sampling", observeres dog at kvinder med EH (n = 72) i gennemsnit har et endometrie på 10 mm sammenlignet med 6 mm hos kvinder med atrofisk endometrium (n = 722) (27).

Gallos 2013 observerede en kohorte på n=219 kvinder diagnosticeret med kompleks hyperplasi med eller uden atypi, behandlet med oralt gestagen i 3-12 måneder eller gestagenspiral i 5 år. Disse kvinder blev observeret i op til 7 år. Hos kvinderne med EH uden atypi var tilbagefalds-raten 13% ved gestagenspiral og 28% ved oralt gestagen (22). Da den samme nu større kohorte med n=344 kvinder bliver observeret yderligere i op til 12 år, konstateres at BMI > 35 er stærkt associeret med tilbagefald af kompleks hyperplasi med en relapse rate på 32,6%, hvorimod kvinder med BMI < 35 har en tilbagefald-rate på 3,3% (23).

Ørbo 2016 lavede et randomiseret studie n=135, hvor der randomiseredes til enten LNG-IUD, cyklisk MPA eller kontinuerlig MPA i 6 måneder. Efter 2 års followup var tilbagefalds-raten i alle grupper

omkring 41%. Denne høje tilbagefalds-rate skyldes formentlig den store andel af præ- (86) og peri- (36) menopausale kvinder i modsætning til kun 8 postmenopausale kvinder samt en høj BMI blandt hyperplasi-patienterne (35 kvinder med BMI > 30) (24).

Sletten 2017 foretog en kohorte undersøgelse n=57 med op til 12 års follow-up af kvinder med EH. Kvinderne blev dog kun behandlet i 3 måneder med enten gestagenspiral eller cyklisk gestagen. Tilbagefalds-raten var her 23% i begge grupper (25).

Iversen 2018 finder i en kohorte på n=114 kvinder med EH en 20% risiko for at udvikle EC eller AH indenfor de første 5 år. Det var dog kun 24% af kvinder som var blevet behandlet med gestagen, hvilket kunne være medvirkende til at forklare denne høje cancerforekomst (26).

De forholdsvis høje tilbagefalds-rater 13% - 41% (3,5-7) i de forskellige studier er således mest sandsynligt betinget af utilstrækkelig eller for kort behandling med gestagen samt betinget af stor andel af præmenopausale eller meget adipøse kvinder. Gallos´ tilbagefalds-rate på 3,3% hos kvinder med BMI < 35 antages at være den som nærmer sig realiteten bedst, da kvinderne har fået den behandling, som svarer til den nuværende anbefaling (23).

På baggrund af denne guideline er der udviklet et flowchart (Appendix 1), som læner sig op ad RCOG Green-top guideline "Management of Endometrial Hyperplasia" fra februar 2016 (28), som er i overensstemmelse med de ovennævnte studiers konklusioner og anbefalinger, bortset fra at på nuværende tidspunkt foreligger der efter vores mening ikke tilstrækkeligt evidens for, at man skal tage yderligere en kontrolbiopsi 6 måneder efter man har konstateret regression af EH (23).

Flowchartet tager udgangspunkt i følgende udsagn:

- EH bør som 1. valg behandles med gestagenspiral (28-29) i op til 5 år, behandlingsvarigheden kan dog varieres efter øvrige risikofaktorer og patientens præferencer.
- EH bør som 2. valg behandles med kontinuerlig oralt gestagen i 3-6 måneder med en estimeret regression af endometriehyperplasi på 72% (3).
- Hos kvinder med BMI > 35 bør behandlingen med gestagenspiralen minimum vare 5 år (23) og der bør foretages årlige kontroller af endometriet på baggrund af en estimeret relapse rate på 32,6 % (23).
- Hos kvinder med risiko for mamma cancer, tidligere mamma cancer eller uholdbare bivirkninger ved LNG-IUD kan seponering af behandling med LNG-IUD efter 6 måneder overvejes (29).

Hos patienter med tidligere mammacancer må behandling af hyperplasi bero på en individuel vurdering. Risiko for recidiv af mammacancer ved gestagenbehandling, risiko for endometriecancer ved undladelse af behandling samt risiko ved hysterektomi skal opvejes overfor hinanden.



Ud fra ovenstående kan der argumenteres i retning af at anbefale hysterektomi fra starten hos disse kvinder, grundet den høje tilbagefalds-rate og for at undgå de mange efterfølgende kontroller.

Denne beslutning er udover vurdering af operativ risiko for den enkelte, afhængig af menopausealder samt om risici er modificerbare eller ej. Hysterektomi ville næppe være indiceret hos en perimenopausal kvinde (hvor endometriehyperplasi muligvis er et fænomen, som forsvinder postmenopausalt) eller hvor "unopposed" østrogen kan seponeres.

Alligevel viser et studie fra Scarselli 2011 med n=34 kvinder med EH (4 kvinder med AH) med en followup på 15 år, at 85% af kvinderne med EH, som var blevet behandlet med LNG-IUD, opnår remission (20). Patienterne skal informeres om at henvende sig ved fornyet blødning efter afsluttet behandling.

Hvad selve kontrollen af EH skal bestå af, er ikke undersøgt i litteraturen. Redskaber i Danmark består af UL, vabra og hysteroskopi med biopsi og en kombination af disse. Vores ekspertvurdering er, at vi anbefaler, at årlig kontrol kan foregå i gynækologisk praksis ved kombination af UL og vabra, hvis endometriet er ensartet fortykket. Ved mistanke om fokal proces eller uregelmæssigt endometrie anbefales hysteroskopi med biopsi. Ved insufficient vabra anbefales henvisning til hysteroskopi med biopsi med mindre endometriet er helt smalt og risiko for EH eller EC dermed vurderes minimal.

Resume af evidens

Evidensgrad

Andel med tilbagefald efter velbehandlet EH varierer fra 3,3% – 41% (3-7).	2b
BMI > 35 er en betydelig risikofaktor for tilbagefald, som kan opstå under behandling såvel som efter afsluttet behandling (4).	2b
Blødning kan være et symptom på "tilbagefald" og bør derfor udredes (11).	4

Kliniske rekommandationer

Styrke

Patienter med BMI > 35 har høj risiko for tilbagefald af EH efter seponering af LNG-IUD og anbefales behandling i 5 år. Hos patienter med BMI < 35 kan man overveje seponering af LNG-IUD ved betydelige bivirkninger eller øget risiko for mamma cancer.	B
6 måneder efter behandlingsopstart anbefales kontrol med endometriebiopsi.	B
Ved fornyet blødning efter afsluttet behandling, da henvisning til gynækologisk vurdering.	C
Kvinder med BMI > 35 anbefales årlig kontrol under behandling med LNG-IUD.	D

Referencer

1. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH. Lyon: WHO Press; 2014 Tumours of the uterine corpus: epithelial Tumours and Precursors: pp. 125-126.
2. Viola AS, Gouveia D, Andrade L, Aldrighi JM, Viola CF, Bahamondes L. Prevalence of endometrial cancer and hyperplasia in non-symptomatic overweight and obese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:207–13
3. Mittermeier, T, Farrant C, Wise, MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 9.
4. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einkenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: An update. *Ann. Diagnosis Pathology* 2007; 11(4): 297-311
5. Kuman JR, Kaminsky PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long term study untreated hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56 (July (2)): 403-12.
6. 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; 28:788–92.
7. Iversen ML, Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9-14 years. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 222 (2018): 171-175
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Female Genital Tumours. International Agency for Research on Cancer, IARC; 2020:p.248-51.
9. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytterlinde AM, Orbo, A, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1996 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005; 103(11): 2304-12.
10. Conz L et al: Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99:970–982.
11. Lytinen HK et al: *Int. J. Cancer.* 2010;126, 483–489. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: intrauterine system carries a risk as well.
12. Heikkinen S et al: Use of exogenous hormones and the risk of breast cancer: results from self-reported survey data with validity assessment. *Cancer Causes Control.* 2016; 27:249–258
13. Jareid M et al: Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynækol Onkol.* 2018; 149:127-132.
14. Gallos ID et al.: Oral progestogens vs. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 203: 547, e1-10, 2010.
15. Gallos ID et al.: LNG-IUS versus oral progestoden treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Human Reproduction*, Vol 28, i6, page 2966-2971, 2013



16. Ismail MT, Fahmy DM, Elshmaa NS. Efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral progestins in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Sci* 2013;20:45–50.
17. Dolapcioglu K, Boz A, Baloglu A. The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013;40:122–6.
18. Ørbo A, Vereide AB, Arnes M, Pettersen I, Straume B. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *BJOG* 2014;121:477–86.
19. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:469–78.
20. Scarselli G, Bargelli G, Taddei GL, Marchionni M, Peruzzi E, Pieralli A, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as an effective treatment option for endometrial hyperplasia: a 15-year follow-up study. *Fertil Steril* 2011;95:420–2.
21. Orbo A et al.: Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecol Oncol* 111: 68-73, 2008.
22. Gallos ID et al.: Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long term follow up. *Hum Reprod* 28(5):1231-6, 2013.
23. Gallos ID et al.: Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol* 121: 1165-71, 2013.
24. Ørbo A et al.: Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. *BJOG* 123: 1512-19, 2016.
25. Sletten ET et al.: Prediction of relapse after therapy withdrawal in women with endometrial hyperplasia: a long-term follow-up study. *Anticancer res* 37(5): 2529-36, 2017.
26. Iversen ML et al.: Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9-14 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 222: 171-175, 2018.
27. Rotenberg O et al.: Long-term outcome of postmenopausal women with non-atypical endometrial hyperplasia on endometrial sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 55(4): 546-551, 2020.
28. <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/management-of-endometrial-hyperplasia-green-top-guideline-no-67/>
29. Lyytinen HK, et al.: A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. *Int J Cancer* 126(2): 483-9, 2010.

Monitorering:

Data fra LPR kan overvåge patienter med endometriehyperplasi

Endometriehyperplasi (EH)

- Adresser risikofaktorer
 - o Højt BMI, østrogen, anovulation
- Gestagenbehandling
 - o 1. valg LNG- IUD
 - o 2. valg oral kontinuerlig gestagen behandling
 - (t. Provera 10-20 mg dgl i 6 mdr)
- Perimenopausale kvinder med normalt BMI og regelmæssige menstruationer, kan behandling afventes og blot ny kontrol 3-6 mdr. (30)

Kontrol-biopsi af endometriet efter 6 mdr

Regression af EH

Persisterende EH
(atypi eller cancer)

Progression af EH

BMI
under 35

BMI
over 35

Tilbud om
hysterektomi
(OBS comorbiditet)
alternativ kontrol
med biopsi efter
yderligere
6 mdr

Henvi-
ning
til Gyn. Onk
Center

Fortsat
regression

Forny-
et
EH

Afsluttes.
Overvej
seponering af
LNG-IUD ved
bivirkninger
eller høj risiko
for C. Mamma.

Ved BMI
over 35
lades
LNG- IUD
in situ i 5 år,
med årlige
kontroller

Appendiks 2. COI for forfattere og reviewere

1.0	Personoplysninger			
1.1	Navn	Anne Bundgaard Nørløv	Dato	240622
1.2	Arbejdsplads	Gynækologiks Obstetrisk afd. Hvidovre hospital		
1.3	Post / udvalg	Hyperpalsi guideline		

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	X	

1.0	Personoplysninger			
1.1	Navn	Susanne Neergaard Poll	Dato	240622
1.2	Arbejdsplads	Hvidovre Hospital		
1.3	Post / udvalg			

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
		:		

1.0	Personoplysninger			
1.1	Navn	Johanna Schoeller	Dato	23.06.2022
1.2	Arbejdsplads	Nordsjællands Hospital Hillerød		
1.3	Post / udvalg			

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	X	

1.0	Personoplysninger			
1.1	Navn	Birgitte Hjelm Winberg	Dato	2220722
1.2	Arbejdsplads	Patologifdeling, Herlev og Gentofte Hospital, Herlev Matriklem		
1.3	Post / udvalg	Hyperplasi guideline		

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	x	
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	x	

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Lian Ulrich	Dato 24. juni 2022
1.2	Arbejdsplads	Pensionist. Rigshospitalet indtil 1/3 2022	
1.3	Post / udvalg	Reviewer	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u> <u>NovoNordisk</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke: Sidder i guidelinegruppe i DGCG (Dansk Gyn Cancer gruppe) og DSG (Dansk Sarkom Gruppe)</u>

1.0	Personoplysninger			
1.1	Navn	Kirsten Marie Jochumsen	Dato	10.08.2022
1.2	Arbejdsplads	Gynækologisk afdeling, Odense Universitets Hospital		
1.3	Post / udvalg	Hyperplasi guideline		

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpart, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	x	