

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—

**TOME XXXII  
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2008*

# **Hyperplasie de l'endomètre et stades précoces du cancer de l'endomètre. Reste-t-il des indications au curetage ?**

L. CATALA, C. LEFÈVRE-LACOEUILLE, L. SENTILHÈS, M. MEZZADRI,  
G. SIMON, C. JEANNERET, F. BOUSSION, P. DESCAMPS \*  
(Angers)

Les saignements d'origine génitale chez les patientes en péri-ménopause ou ménopausées sont dus à une pathologie bénigne dans 80 % des cas. Néanmoins, ils restent le mode de découverte le plus fréquent du cancer de l'endomètre [1]. La réalisation d'un curetage au décours d'une hystéroscopie est pour beaucoup de praticiens une étape incontournable dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des hémorragies génitales. Nous avons souhaité, à partir d'une revue de la littérature récente, discuter de la place du curetage dans l'évaluation et le traitement des hypertrophies de l'endomètre (dont le diagnostic le plus commun est l'hyperplasie) et du cancer de l'endomètre.

\* Pôle de Gynécologie Obstétrique - Reproduction Humaine - Médecine Fœtale et Orthogénie - CHU Angers - 4 rue Larrey - 49933 Angers cedex 09

## HYPERPLASIE DE L'ENDOMÈTRE

L'hyperplasie de l'endomètre est un diagnostic histologique. Elle correspond à la prolifération des glandes endométriales associée à un trouble de leur maturation et résulte d'une hyperœstrogénie relative. Leurs étiologies sont diverses : anovulation ou dysovulations chroniques, obésité (aromatisation et conversion des androgènes dans le tissu adipeux), tumeurs sécrétantes, traitement œstrogénique... [2, 3].

### *Classification des hyperplasies*

La classification internationale permet de distinguer :

- les hyperplasies sans atypie qui peuvent être simples ou complexes,
- les hyperplasies avec atypies, simples ou complexes.

Cette distinction repose sur le lien entre la présence d'atypies cellulaires et le risque de développer un cancer de l'endomètre [4, 5].

## INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE DU CURETAGE LORS D'UNE SUSPICION D'HYPERPLASIE

### **Le curetage est-il le moyen le plus performant pour obtenir un diagnostic histologique ?**

Le prélèvement d'endomètre reste la règle en présence de métrorragies, afin d'éliminer le diagnostic de cancer ou de lésions précancéreuses (hyperplasies avec atypies). Ce prélèvement peut être obtenu de différentes façons :

- par une biopsie au décours d'un examen clinique, la technique la plus répandue en France étant réalisée à l'aide d'une pipelle de Cornier ;
- par un curetage endométrial au décours d'une anesthésie ;
- par un prélèvement dirigé au décours d'une hystérocopie.

Une méta-analyse de 39 études, incluant 7 914 patientes, a permis de comparer les résultats histologiques après biopsie, après curetage et après hystérocopie. Le prélèvement par la pipelle de Cornier permet d'obtenir une sensibilité équivalente aux deux autres méthodes, en termes de diagnostic de cancer et d'hyperplasie avec atypies. Le taux

de détection de cancer de l'endomètre, par la pipelle chez les femmes ménopausées et préménopausées, est respectivement de 99,6 % et 91 %. Le taux de détection d'hyperplasie avec atypie est de 81 %. Le taux de prélèvement insuffisant est inférieur à 5 % [6].

Une autre méta-analyse confirme ces données : la probabilité de découvrir un cancer après une biopsie positive est de 82 % et après une biopsie négative de 0,9 %. Dans cette étude, 15 % des biopsies sont non contributives (138 sur 945) avec 1 cas de cancer parmi ces patientes [7].

La biopsie endométriale apparaît donc comme étant une méthode fiable, ayant une bonne sensibilité pour le diagnostic de cancer, un faible coût et un faible taux de complications.

Néanmoins, certaines situations requièrent un complément d'exploration par hystérocopie et curetage [8] :

- la persistance de métrorragies après un diagnostic de bénignité par biopsie ;
- lorsque le prélèvement tissulaire est insuffisant, ou impossible (sténose cervicale) ;
- en l'absence de diagnostic histologique et en présence de facteurs de risques ou de forte suspicion à l'échographie ;
- la découverte d'une hyperplasie avec atypie en raison de l'association très fréquente avec un cancer endométrial concomitant [9].

Bien que de nombreuses équipes réalisent un curetage isolé, il semble préférable qu'une hystérocopie soit réalisée systématiquement avant un curetage. En effet, il est démontré qu'un curetage n'intéresse jamais l'ensemble de la cavité utérine. Ainsi, dans une étude à partir de 50 pièces d'hystérectomies analysées après curetage, dans 60 % des cas, 50 % de la cavité n'était pas intéressée par le curetage [10]. En présence d'une lésion très focalisée, il est préférable de réaliser une biopsie dirigée [11].

Une autre difficulté rencontrée avec le diagnostic des hyperplasies est la discordance parfois observée entre anatomopathologistes. Dans une étude comparant le diagnostic sur des prélèvements d'endomètre entre 5 anatomopathologistes, les auteurs rapportent un taux de concordance entre les observateurs de seulement 69 %. Ce taux est encore plus faible parmi les hyperplasies avec atypies (38 à 43 %) [12, 13].

Le prélèvement d'endomètre doit être la règle en présence de saignements afin d'éliminer une lésion précancéreuse ou cancéreuse. La biopsie par la pipelle semble fiable mais le curetage endométrial, dirigé par une hystérocopie, garde de nombreuses indications.

## L'échographie peut-elle se substituer au curetage dans l'évaluation de l'endomètre ?

L'échographie pelvienne endovaginale est l'examen clé dans l'exploration des hémorragies génitales. Elle permet, entre autres, l'évaluation de l'épaisseur de la muqueuse endométriale.

Avant la ménopause, la mesure seuil définissant l'hypertrophie endométriale n'est pas univoque. Cette mesure doit être réalisée théoriquement du 4<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> jour du cycle, période durant laquelle l'endomètre est le plus fin. Une valeur seuil à 12 mm permettrait le diagnostic d'hypertrophie de l'endomètre avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 95 et 99 % [14].

Chez la femme ménopausée, l'hypertrophie se définit à partir d'une épaisseur de 4 ou 5 mm selon les séries. Les données de la littérature quant à la performance de l'échographie sont contradictoires.

- Dans une revue de la littérature incluant 6 000 patientes, les auteurs rapportent un risque très faible (1 %) de cancer lorsque l'épaisseur mesurée est inférieure à 5 mm et proposent, dans ce cas, de surseoir à une biopsie [15].
- Dans une méta-analyse regroupant les résultats de neuf études (3 813 patientes dont 330 avec un cancer de l'endomètre), les auteurs précisent qu'avec une valeur seuil à 5 mm, 4 % des cancers sont ignorés [16].
- La probabilité de cancer lorsque l'épaisseur de l'endomètre est inférieure à 5 mm serait de 2,5 % [17].

Parmi les patientes ménopausées sous traitement hormonal ou parmi les patientes sous tamoxifène, la mesure échographique de l'épaisseur de l'endomètre ne peut être retenue comme discriminante dans la conduite à tenir. Nous proposons dans ce cas la réalisation systématique d'un prélèvement endométrial.

L'apport de l'hystérosonographie dans le diagnostic des lésions de petite taille (polypes) est bien établi [18, 19]. Toutefois, son intérêt dans le triage des hypertrophies de l'endomètre n'est pas démontré, sa sensibilité n'étant que de 50 % et sa spécificité de 90 % [20].

Ces données contradictoires nous conduisent à proposer une biopsie endométriale en cas de métrorragies post-ménopausiques et ce quelle que soit la mesure de l'épaisseur de l'endomètre.

## INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DU CURETAGE DANS LES HYPERPLASIES

### **Pourquoi traiter les hyperplasies ?**

Le traitement des hyperplasies simples ou complexes sans atypie est un traitement « symptomatique » qui a pour but de contrôler les saignements. Pour les hyperplasies avec atypies, l'objectif est de prévenir l'apparition d'un cancer de l'endomètre. Il existe, en effet, un lien établi entre les différents types d'hyperplasies et le risque de développer un cancer de l'endomètre. Ce risque est de 1 % pour les hyperplasies simples, de 3 % pour les hyperplasies complexes, de 8 % pour les hyperplasies simples avec atypies et de 29 % pour les hyperplasies complexes avec atypies [5].

Le risque relatif de développer un cancer de l'endomètre en présence d'atypies est élevé essentiellement les cinq premières années RR = 48 [21].

Par ailleurs, le diagnostic concomitant de cancer de l'endomètre surviendrait dans 17 à 52 % des hystérectomies pour hyperplasies avec atypies [22].

Ainsi, la stratégie thérapeutique en présence d'une hyperplasie est fonction de la présence ou non d'atypies, du risque de néoplasie, du désir de grossesses et de l'importance de la symptomatologie.

### **Quelles sont les alternatives au curetage pour le traitement des hyperplasies ?**

#### ***Hyperplasies sans atypie***

Le traitement de première intention fait appel aux progestatifs. L'utilisation de médroxyprogestérone ou de promegestone permet d'obtenir une régression de l'hyperplasie dans 80 % des cas [23].

Les limites de ce schéma thérapeutique sont dominées par la récurrence dans 30 % des cas et la faible observance du traitement au long cours [2].

Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (Miréna®) a été étudié par de nombreux auteurs dans le traitement des hyperplasies et permettrait d'obtenir un taux de régression proche de 100 % [24, 25]. Son utilisation est d'autant plus intéressante que les patientes souhaitent conserver leur fertilité.

D'autres molécules ont été proposées de façon plus anecdotique comme les analogues de la LH RH, le danazol et les anti-aromatases, dont l'efficacité reste à préciser [2].

En présence d'une hyperplasie symptomatique et rebelle aux traitements médicaux, les traitements chirurgicaux peuvent être proposés.

Le curetage réalisé de façon isolé est associé à un taux de récurrence de 50 % à un an [2]. Pour Lindahl et al., le taux de régression est de 69 % après curetage seul et de 100 % après un curetage associé à un traitement par médroxyprogestérone [26].

Les techniques de résection et de réductions endométriales (développées dans un autre chapitre) devront être préférées en raison d'une efficacité supérieure [2].

L'hystérectomie peut être proposée en cas d'échec des traitements médicaux ou conservateurs. Son efficacité est bien sûr excellente, mais il s'agit, quelle que soit la voie d'abord, d'une intervention non dénuée de risque [2].

### ***Hyperplasie avec atypies***

Le traitement de référence des hyperplasies avec atypies reste l'hystérectomie en raison de leur histoire naturelle et du risque carcinologique. Cependant, chez les patientes jeunes ayant un projet de grossesse, ou chez les patientes ayant une contre-indication à la chirurgie, des alternatives peuvent être envisagées.

Il peut s'agir d'un traitement par progestatifs per os, par analogues ou d'un stérilet au lévonogestrel [27, 28]. Dans une série de 380 patientes avec une hyperplasie traitée par curetage seul, 13 patientes ont développé un cancer de l'endomètre [29].

Une série multicentrique française a permis de recenser 13 patientes traitées de façon conservatrice après un diagnostic d'hyperplasie atypique ou de cancer précoce de l'endomètre (stade I). La prescription d'analogues ou de progestatifs a permis la disparition des cellules atypiques ou carcinomateuses chez 61 % d'entre elles. Les auteurs proposent la réalisation répétée de curetage biopsique tous les 6 mois et une hystérectomie de clôture lorsque le projet de grossesse est complété [30]. Les patientes doivent être informées des risques de progression vers un adénocarcinome. En effet dans cette étude, chez deux patientes ayant un diagnostic initial d'hyperplasie avec atypies, un cancer de stade III a été porté après hystérectomie. Dans une autre étude de 20 patientes ayant une hyperplasie avec atypies traitée avec de la médroxyprogestérone, 2 patientes ont évolué vers un cancer [31].

Le traitement de choix des hyperplasies sans atypies reste les progestatifs per os ou le stérilet au lévonogestrel. En cas d'échec, les

destructions endométriales devront être préférées au curetage et l'hystérectomie ne devra être envisagée qu'en dernier recours.

Les hyperplasies avec atypies sont de réelles lésions précancéreuses ; les traitements conservateurs ne pourront être proposés que chez des patientes sélectionnées selon des critères précis et après obtention d'un consentement éclairé.

## STADES PRÉCOCES DU CANCER DE L'ENDOMÈTRE

### INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE DU CURETAGE

#### **Faut-il faire un curetage quand le diagnostic est porté par une biopsie ?**

La détermination du type et du grade histologique semble aussi pertinente sur une biopsie d'endomètre qu'après un curetage de l'endomètre [32].

Dans une large étude comprenant 360 cancers de l'endomètre ayant bénéficié d'une biopsie préopératoire, d'un curetage puis d'une hystérectomie, les auteurs ont évalué la sensibilité du curetage et de la biopsie par la pipelle de Cornier mais aussi la concordance entre l'histologie en préopératoire et celle après hystérectomie. La sensibilité de la biopsie et du curetage est respectivement de 93,8 % et 97 % pour les tumeurs de bas grade et de 99,2 % et 100 % pour les tumeurs de haut grade. La concordance de diagnostic pour le type histologique ( $Kappa = 0,69$ ) et pour le grade était très satisfaisante ( $Kappa = 0,78$ ) [33].

Il ne semble pas justifié de réaliser un curetage endométrial après diagnostic de cancer par une biopsie d'endomètre.

#### **Existe-t-il un intérêt à faire un curetage étagé pour évaluer l'envahissement cervical ?**

Le traitement de référence des cancers de l'endomètre de stade II repose sur la réalisation d'une colpohystérectomie élargie. L'évaluation de l'atteinte cervicale peut être réalisée par l'hystéroscopie, le curetage étagé et l'IRM.



Dans une étude à partir de 27 cas de cancers de l'endomètre avec un curetage de l'endocol positif, les auteurs rapportent une atteinte du col sur la pièce d'hystérectomie dans seulement 29,6 % des cas [34].

Dans une autre étude, les performances de l'IRM, de l'hystérocopie et du curetage de l'endocol sont analysées à partir de 100 observations de cancer de l'endomètre. La sensibilité de l'hystérocopie pour l'évaluation du col est de 93 % contre 67 % pour l'IRM, avec cependant une spécificité supérieure pour l'IRM (95 % *versus* 88 %) [35].

La sensibilité de l'IRM varie selon les séries de 56 à 100 % et la spécificité de 93 à 100 % [36].

L'IRM est indispensable dans l'évaluation préopératoire de l'extension des cancers de l'endomètre. En revanche, il n'apparaît pas nécessaire de pratiquer un curetage étagé de façon systématique et celui-ci ne doit, en aucun cas, retarder la prise en charge chirurgicale des patientes.

## **Le curetage est-il un geste anodin dénué de risque ?**

Les complications au décours d'un curetage associent les risques inhérents à la dilatation et au curetage, mais aussi à la réalisation d'une hystérocopie. Elles sont dominées par les déchirures du col, les perforations utérines et les infections [37, 38]. Dans une série de 13 600 hystérocopies, les auteurs rapportent un taux de perforations de 0,25 % dont près de la moitié surviennent au moment de la dilatation cervicale. Ces mêmes auteurs, dans leur revue de littérature, relèvent un taux de perforation entre 0,8 % et 3 % selon les séries [38].

La réalisation d'un curetage associé ou non à une hystérocopie pourrait être à l'origine d'une dissémination de cellules tumorales dans la cavité pelvienne [39, 40]. Dans une étude *in vitro*, à partir de l'analyse de pièce d'hystérectomie (hystérocopie réalisée en préopératoire), il apparaît que dans 71 % des cas, il existe des cellules tumorales dans les trompes, avec un pouvoir d'adhésion dans 42 % des cas [41].

Dans une méta-analyse regroupant 756 cas de cancer de l'endomètre, le taux de cytologie péritonéale positive est équivalent parmi les patientes ayant eu ou non une hystérocopie préopératoire [42].

L'hystérocopie ne modifierait pas le taux d'atteinte annexielle ou ganglionnaire [40]. Dans une étude rétrospective de 392 observations de cancer de l'endomètre, la survie à 25 mois est équivalente, que le diagnostic ait été porté après biopsie de l'endomètre, après curetage ou après hystérocopie [43].

Enfin, l'abrasion de l'endomètre et de l'endocol au décours d'un curetage pourrait modifier le signal IRM et perturber l'interprétation de l'envahissement de l'endocol ou de la profondeur du myomètre. Ce risque est théorique et aucune donnée de la littérature ne permet de conclure.

Les données de la littérature ne permettent pas de contre-indiquer la pratique d'une hystérocopie lorsqu'un cancer de l'endomètre est suspecté. Néanmoins, lorsque le diagnostic est porté après une biopsie, il semble prudent de surseoir à un curetage sous hystérocopie.

## INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DU CURETAGE DANS LES STADES PRÉCOCES DE CANCER DE L'ENDOMÈTRE

Le traitement de référence du cancer de l'endomètre comprend au minimum la réalisation d'une hystérectomie. Néanmoins, 5 % des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre ont moins de 40 ans et parmi elles, certaines souhaitent conserver leur fertilité [44]. Le traitement conservateur peut être proposé en présence d'un cancer de l'endomètre de stade Ia de grade 1 ou 2 chez une patiente en âge de procréer, après un consentement éclairé. Il a pour objectif de faire régresser la lésion tumorale le temps de débiter une grossesse mais le traitement définitif reste l'hystérectomie de clôture [30].

Le bilan préthérapeutique comprend la réalisation d'une échographie pelvienne, d'une IRM, d'une hystérocopie avec curetage de l'endomètre, d'un dosage du CA 125, d'une coelioscopie avec prélèvement à visée cytologique. La réalisation de lymphadénectomies pelviennes est optionnelle [30].

Le traitement consiste en l'administration de 500 mg de médorogestérone par jour pendant 6 mois avec une vérification de l'efficacité à 3 et 6 mois par une hystérocopie curetage. En présence d'hyperplasie avec atypies ou de cellules carcinomateuses, une hystérectomie s'impose. Dans une étude rétrospective multicentrique française, le taux de réponse (disparition des lésions carcinomateuses) était de 60 % [30]. Ce taux semble meilleur en présence de lésions de bas grade, et de récepteurs à la progestérone [45, 46]. Le taux de récurrence varie de 37, 5 % à 67 % après l'arrêt du traitement [30, 47]. Dans une étude rapportant 12 cas de cancer à un stade précoce traités médicalement, 8 hystérectomies ont été réalisées pour une absence de réponse ou pour une récurrence. Parmi ces 8 patientes, 3 avaient une

invasion myométriale contemporaine de l'hystérectomie, et l'une d'entre elles est décédée avec des métastases hépatiques et pulmonaires [48]. Un autre cas de décès a été rapporté chez une patiente ayant accouché d'un enfant vivant. Alors que les biopsies au décours de la césarienne étaient négatives, le diagnostic de carcinose était porté 8 mois plus tard [49].

La surveillance sera assurée par la réalisation d'une hystéroscopie avec curetage tous les 6 mois. Cependant, la normalité de l'hystéroscopie n'écarte pas le risque de progression de la maladie. Hurst et al. rapportent un cas de récurrence 4 ans après un traitement conservateur [50]. Chez cette patiente, il s'agissait d'une lésion au sein du myomètre, sans lésion intracavitaire. Le diagnostic a été porté par l'IRM alors que l'hystéroscopie était normale. Les auteurs concluent à la nécessité de réaliser une IRM dans la surveillance des patientes ayant une conservation de leur utérus.

Le taux de grossesse varie de 25 % à 57 % selon les séries et dépend du passé d'infertilité des patientes [30]. Les traitements d'assistance médicale à la procréation peuvent être envisagés dans ce groupe de patientes.

Le traitement initialement conservateur devra être complété 6 mois après la naissance d'un enfant par une hystérectomie totale non conservatrice. L'annexectomie bilatérale se justifie par le risque d'atteinte métabolique ovarienne concomitante qui serait de 5 à 19 % [51].

Le traitement conservateur ne peut être envisagé que chez des patientes sélectionnées selon des critères précis. Le risque de récurrence, voire de progression, doit être clairement annoncé pour l'obtention d'un consentement éclairé. Une surveillance rapprochée est indispensable et l'hystérectomie de clôture incontournable.

## CONCLUSION

Le curetage de l'endomètre conserve des indications dans la prise en charge des hyperplasies et des cancers de l'endomètre. Il permet d'obtenir un diagnostic histologique précis en présence de métrorragies et doit rester la règle chez les patientes ménopausées.

Il est très fréquemment pratiqué dans le cadre du bilan préopératoire des cancers de l'endomètre. Néanmoins, son intérêt dans l'évaluation de l'envahissement cervical et le risque de dissémination de cellules cancéreuses qui en découle restent à préciser.

Le traitement des hyperplasies sans atypie relève de l'utilisation de progestatifs, du stérilet au lévonorgestrel et en cas d'échec aux techniques de destructions endométriales. Les hyperplasies avec atypies et les cancers de l'endomètre relèvent au minimum d'une hystérectomie ; le curetage ne trouvant sa place que dans des situations exceptionnelles, où un traitement conservateur est envisagé.

### Résumé

*Le curetage endométrial n'est pas le seul moyen d'obtenir un diagnostic en présence de métrorragies. La biopsie par la pipelle de Cornier offre une sensibilité équivalente en termes de diagnostic de lésions précancéreuses et cancéreuses. Certaines situations imposent néanmoins la pratique d'un curetage, notamment chez les patientes ménopausées et ce, quelles que soient les données de l'échographie. Le curetage ne peut être considéré comme étant un traitement des hyperplasies avec ou sans atypies, étant associé à un risque de récurrence trop important. Il peut cependant s'inscrire dans une stratégie conservatrice chez des patientes jeunes, ayant un désir de conservation de leur fertilité. Les patientes devront alors être informées du risque de progression de la maladie.*

*Le curetage ne doit pas être systématiquement réalisé lorsque le diagnostic de cancer a été porté après une biopsie d'endomètre, que ce soit pour confirmer le type ou le grade histologique ou pour évaluer l'envahissement cervical.*

*Le risque potentiel mais non prouvé de dissémination intrapéritonéale des cellules cancéreuses au décours d'une hystéroscopie avec curetage ne permet pas de contre-indiquer sa réalisation.*

*Enfin, le curetage peut être pratiqué dans le cadre de la surveillance des cancers de l'endomètre traités de façon conservatrice. Il doit être renouvelé tous les 6 mois et ne peut en aucun cas se substituer à la réalisation d'une hystérectomie de clôture.*

*Mots clés : hyperplasie endométriale, cancer de l'endomètre, curetage, biopsie endomètre*

## Bibliographie

- [1] Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Use of transvaginal sonography in the evaluation of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 1996 Dec;51(12):718-25. Review.
- [2] Brun JL, Descat E, Boubli B, Dallay D. Hyperplasie de l'endomètre. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006 Oct;35(6):542-50.
- [3] Potischman N, Swanson CA, Siiteri P, Hoover RN. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst* 1996 Jun 5;88(11):756-8.
- [4] Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. International histological classifications and typing of female genital tract tumors. New York Springer-Verlag, 1994.
- [5] Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of « untreated » hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985 Jul 15;56(2):403-12.
- [6] Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000 Oct 15;89(8):1765-72.
- [7] Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002 Mar;109(3):313-21. Review.
- [8] Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 Sep;80(9):784-93. Review.
- [9] Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006 Feb 15;106(4):812-9.
- [10] Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975 May;45(5):537-41.
- [11] Bedner R, Rzepka-Górska I. Hysteroscopy with directed biopsy versus dilatation and curettage for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in perimenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28(5):400-2.
- [12] Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, Gallup DG. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006 Feb 15;106(4):804-11.
- [13] Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, Kurman RJ. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998 Aug;22(8):1012-9.
- [14] 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 Jun;82(6):493-504. Review.
- [15] Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998 Nov 4;280(17):1510-7.
- [16] Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002 Apr;99(4):663-70.
- [17] Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 Sep;81(9):799-816. Review.
- [18] De Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2003 Oct;110(10):938-47. Review.
- [19] Krampl E, Bourne T, Hurlen-Solbakken H, Istre O. Transvaginal ultrasonography sonohysterography and operative hysteroscopy for the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 Jul;80(7):616-22.
- [20] 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 Jun;82(6):493-504. Review.

- [21] Lacey JV Jr, Ioffe OB, Ronnett BM, Rush BB, Richesson DA, Chatterjee N, Langholz B, Glass AG, Sherman ME. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer* 2008 Jan 15;98(1):45-53. Epub 2007 Nov 20.
- [22] Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006 Feb 15;106(4):812-9.
- [23] Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Jan;160(1):126-31.
- [24] Vereide AB, Kaino T, Sager G, Arnes M, Ørbo A. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2006 May;101(2):214-23. Epub 2005 Dec 1.
- [25] Wildemeersch D, Dhont M. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2003 May;188(5):1297-8.
- [26] Lindahl B, Alm P, Fernö M, Norgren A. Endometrial hyperplasia: a prospective randomized study of histopathology, tissue steroid receptors and plasma steroids after abrasio, with or without high dose gestagen treatment. *Anticancer Res* 1990 May-Jun;10(3):725-30.
- [27] Dhar KK, NeedhiRajan T, Koslowski M, Woolas RP. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005 Jun;97(3):924-7. Review.
- [28] Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003 Dec; 80(6):1315-24. Review.
- [29] Lindahl B, Willén R. Spontaneous endometrial hyperplasia. A prospective, 5-year follow-up of 246 patients after abrasio only, including 380 patients followed-up for 2 years. *Anticancer Res* 1994 Sep-Oct;14(5B):2141-6.
- [30] Le Digabel JF, Gariel C, Catala L, Dhainaut C, Madelenat P, Descamps P. Hyperplasies atypiques et carcinomes de l'endomètre de stade I chez la femme jeune désirant une grossesse : le traitement conservateur est-il envisageable ? Résultats d'une étude multicentrique française. *Gynecol Obstet Fertil* 2006 Jan;34(1):27-33. Epub 2006 Jan 6.
- [31] Jobo T, Kawaguchi M, Imai M, Kuramoto H. Treatment for complex atypical hyperplasia of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22(5):365-8.
- [32] Zorlu CG, Cobanoglu O, Iik AZ, Kutluay L, Kuçu E. Accuracy of pipelle endometrial sampling in endometrial carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38(4):272-5.
- [33] Huang GS, Gebb JS, Einstein MH, Shahabi S, Novetsky AP, Goldberg GL. Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Mar;196(3):243.e1-5.
- [34] Pete I, Godény M, Tóth E, Radó J, Pete B, Pulay T. Prediction of cervical infiltration in Stage II endometrial cancer by different preoperative evaluation techniques (D & C, US, CT, MRI). *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(6):517-22.
- [35] Cicinelli E, Marinaccio M, Barba B, Tinelli R, Colafiglio G, Pedote P, Rossi C, Pinto V. Reliability of diagnostic fluid hysteroscopy in the assessment of cervical invasion by endometrial carcinoma: a comparative study with transvaginal sonography and MRI. *Gynecol Oncol* 2008 Aug 11.
- [36] Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, Hricak H. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999 Sep;212(3):711-8.
- [37] Shveiky D, Rojansky N, Revel A, Benschushan A, Laufer N, Shushan A. Complications of hysteroscopic surgery: « Beyond the learning curve ». *J Minim Invasive Gynecol* 2007 Mar-Apr;14(2):218-22.
- [38] Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol* 2000 Aug; 96(2):266-70.
- [39] Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, Neunteufel W, Frech I, Kaider A, Kainz C. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D & C) versus hysteroscopy and D & C. *Cancer* 2000 Jan 1; 88(1):139-43.

- [40] Takac I, Zegura B. Office hysteroscopy and the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007 Oct;107(1):94-8. Epub 2007 Jul 3.
- [41] Arikian G, Reich O, Weiss U, Hahn T, Reinisch S, Tamussino K, Pickel H, Desoye G. Are endometrial carcinoma cells disseminated at hysteroscopy functionally viable? *Gynecol Oncol* 2001 Nov;83(2):221-6.
- [42] Yazbeck C, Dhainaut C, Batallan A, Benifla JL, Thoury A, Madelenat P. Diagnostic hysteroscopy and risk of peritoneal dissemination of tumor cells. *Gynecol Obstet Fertil* 2005 Apr;33(4):247-52. Epub 2005 Apr 7. Review.
- [43] Ben-Arie A, Tamir S, Dubnik S, Gemer O, Ben Shushan A, Dgani R, Peer G, Barnett-Griness O, Lavie O. Does hysteroscopy affect prognosis in apparent early-stage endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2008 Jul-Aug;18(4):813-9. Epub 2007 Oct 24.
- [44] Rackow BW, Arici A. Endometrial cancer and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:245-52.
- [45] Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, Hataeg M, Kodama S, Kuzuya K, Sato S, Nishimura T, Hiura M, Nakano H, Iwasaka T, Miyazaki K, Kamura T. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 2001 Jun 10;167(1):39-48.
- [46] Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, Soper JT, Given FT. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999 Jun;17(6):1736-44.
- [47] Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG* 2005 Mar;112(3):317-20.
- [48] Ferrandina G, Zannoni GF, Gallotta V, Foti E, Mancuso S, Scambia G. Progression of conservatively treated endometrial carcinoma after full term pregnancy: a case report. *Gynecol Oncol* 2006 May;101(2):215-7.
- [49] Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer* 2005 Jul-Aug;15(4):657-6.
- [50] Hurst SA, Hartzfeld KM, Del Priore G. Occult myometrial recurrence after progesterone therapy to preserve fertility in a young patient with endometrial cancer. *Fertil Steril* 2008 Mar;89(3):724.e1-3. Epub 2007 Jun 13.
- [51] Soliman PT, Broaddus RR, Schmeler KM, Daniels MS, Gonzalez D, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Women with synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: do they have Lynch syndrome? *J Clin Oncol* 2005 Dec 20;23(36):9344-50.