

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
ГО «АСОЦІАЦІЯ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ»
ГО «АСОЦІАЦІЯ ГІНЕКОЛОГІВ-ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ»

**ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

СКЛАД МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Садов'як Ірина Дмитрівна	Перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи
Татарчук Тетяна Феофанівна	заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», експерт Міністерства охорони здоров'я України, чл. -кор. НАМН України, д. мед. н., професор, заступник голови робочої групи з клінічних питань
Ідоєтова Євгенія Жумагаліївна	в.о. генерального директора Директорату медичного забезпечення МОЗ України
Булавенко Ольга Василівна	завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д. мед. н., професор
Володько Наталія Антонівна	професор кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д. мед. н., професор
Горбань Наталія Євгеніївна	завідувач відділення медичних та психосоціальних проблем здоров'я сім'ї Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», к. мед. н.
Дубоссарська Юліанна Олександрівна	завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н., професор
Жилка Надія Яківна	професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор
Калугіна Людмила Вадимівна	провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», д. мед. н., старший науковий співробітник

Камінський В'ячеслав Володимирович	завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор
Косей Наталія Василівна	керівник відділу репродуктивного здоров'я Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», д. мед. н., професор
Малишевська Юлія Євгеніївна	заступник директора Департаменту оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Медведь Володимир Ісакович	керівник відділу Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», чл.- кор. НАМН України, д. мед. н., професор
Педаченко Наталія Юріївна	професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор
Регада Світлана Іванівна	завідувач гінекологічного відділення Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», к. мед. н., старший науковий співробітник
Ткаля Юлія Георгіївна	лікар гінеколог онколог відділення онкогінекології Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України
Тутченко Тетяна Миколаївна	старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», к. мед. н.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Департаменту оцінки медичних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України».
----------------------------	---

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Вдовиченко Юрій Петрович перший проректор, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор, чл. -кор. НАМН України

Пирогова Віра Іванівна завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д. мед. н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2024 рік

ЗМІСТ

Скорочення	6
Передмова робочої групи	7
Стислий виклад рекомендацій	9
1. Призначення та сфера застосування	16
2. Вступ та основні епідеміологічні дані	17
3. Виявлення та оцінювання доказів	18
4. Фактори ризику розвитку гіперплазії ендометрія	18
5. Класифікація гіперплазії ендометрія	20
6. Методи діагностики та спостереження при гіперплазії ендометрія	23
7. Лікування гіперплазії ендометрія без атипії	31
7.1 Початкове лікування гіперплазії без атипії	31
7.2 Лікування першої лінії при гіперплазії без атипії	35
7.3 Тривалість лікування та подальшого спостереження при гіперплазії без атипії	38
7.4 Доцільність хірургічного лікування у жінок з гіперплазією ендометрія без атипії	42
8. Лікування атипової гіперплазії ендометрія	44
8.1 Початкове лікування атипової гіперплазії	44
8.2 Лікування жінок з атиповою гіперплазією, які бажають зберегти фертильність або яким не підходить оперативне лікування	47
8.3 Спостереження за жінками з атиповою гіперплазією, що не перенесли гістеректомію	51
9. Лікування гіперплазії ендометрія у жінок, які бажають завагітніти	52
10. Менопаузальна гормональна терапія і гіперплазія ендометрія	54
11. Лікування гіперплазії ендометрія у жінок, які отримують ад'ювантну терапію раку молочної залози	56
11.1 Ризик розвитку гіперплазії ендометрія на фоні ад'ювантної терапії раку молочної залози	56
11.2 Необхідність профілактичної терапії прогестагенами у жінок, які приймають тамоксифен	57
11.3 Лікування жінок, у яких розвивається гіперплазія ендометрія під час терапії тамоксифеном раку молочної залози	58
12. Лікування гіперплазії ендометрія, обмеженої поліпом ендометрія	59
13. Рекомендації для майбутніх досліджень	59
14. Теми, що потребують перевірки	60
15. Корисні посилання та групи підтримки	60
Список літератури	61
Додаток I. Пояснення щодо настанов і рівнів доказовості	71
Додаток II. Алгоритм лікування гіперплазії ендометрія	73

Скорочення

АГ	атипова гіперплазія
АМК	аномальна маткова кровотеча
БЕ	біопсія ендометрія
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВП	відношення правдоподібності
ВР	відносний ризик
ВШ	відношення шансів
ГЕ	гіперплазія ендометрія без атипії
ДРТ	допоміжні репродуктивні технології
ДСО	двобічна сальпінгоофоректомія
ІМТ	індекс маси тіла
КТ	комп'ютерна томографія
ЛНГ-ВМС	внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел
МГТ	менопаузальна гормональна терапія
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НАМН	Національна академія медичних наук
СПКЯ	синдром полікістозних яєчників
ТВ УЗД	трансвагінальне ультразвукове дослідження
РЕ	рак ендометрія
РКД	рандомізовані контрольовані дослідження
ACOG	Американський коледж акушерів та гінекологів (англ. American College of Obstetricians and Gynecologists)
BSGE	Британське товариство гінекологічної ендоскопії (англ. British Society for Gynaecological Endoscopy)
RCOG	Королівська колегія акушерів та гінекологів (англ. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)
SOGC	Товариство акушерів та гінекологів Канади (англ. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)

Передмова робочої групи

Актуальність для України

Фактори ризику, що пов'язані з гіперплазією ендометрія з атипією або без неї, такі ж, як і в разі ендометріоїдного раку ендометрія.

Атипова гіперплазія ендометрія найчастіше прогресує до раку ендометрія I типу, оскільки вони мають схожий профіль генетичних змін та моноклонального росту. Фактично до 60 % пацієнток з атиповою гіперплазією вже мають інвазивний рак ендометрія або він розвинеться в майбутньому.

Гіперплазія без атипії рідко прогресує до раку ендометрія (1–3 %) і не характеризується такими генетичними мутаціями, як варіант з атипією.

Статистичних даних щодо захворюваності на гіперплазію ендометрія в Україні немає.

Згідно з даними бюлетеню Національного канцер-реєстру України № 21 за 2018-2019 рр. рак тіла матки характеризується незначимим зростанням показників, як захворюваності, так і смертності. У загальній структурі захворюваності на злоякісні новоутворення жіночого населення України РЕ займає третє місце (9,6 %), в структурі смертності – сьоме місце (5,8 %). Рівень захворюваності на рак ендометрія становить 36,1 на 100 тис. жіночого населення, а рівень летальності — 8,4 на 100 тис. жіночого населення.

У віковій структурі захворюваності РЕ посідає 3-є місце (8,7 %) у жінок віком 30-54 роки та 2-е місце (12,1 %) у хворих віком 55-74 роки.

У віковій структурі смертності РЕ посідає п'яте місце серед жінок віком 55-74 роки (6,9 %). Пікових значень показник захворюваності на РЕ досягає у віці 60-64 роки, смертності – у віці 70-74 роки.

Дослідження стану лікувально-діагностичного процесу у пацієнток хворих на РЕ у 2019 р. встановило, що 4,0 % випадків виявляють на IV стадії хвороби. Впродовж року від часу встановлення діагнозу РЕ помирає кожна десята пацієнтка.

Саме тому діагностика, лікування та динамічне спостереження пацієнток з гіперплазією ендометрія, особливо з атипією, набувають особливого значення для зниження вірогідності розвитку інвазивного раку тіла матки серед жінок репродуктивного та постменопаузального періоду в Україні.

Методологія створення клінічної настанови

Робочу групу створено за наказом МОЗ України від 18.08.2020 року № 1908 (у редакції наказу МОЗ України від 16.02.2021 року № 265).

За основу даної Клінічної настанови обрано настанову:

Green-top № 67. Management of Endometrial Hyperplasia (спільна настанова Королівської колегії акушерів та гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) / Британського товариства гінекологічної ендоскопії (British Society for Gynaecological Endoscopy, BSGE) 2016), <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top->

[guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf](#) яка більшою мірою відповідає специфіці надання медичної допомоги у нашій країні. Адаптація Клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови «Коментарів робочої групи», у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень Клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в Клінічній настанові та відповідність нормативної бази щодо організації надання медичної допомоги.

Для синтезу поточної версії Клінічної настанови було використано фрагменти з наступних клінічних настанов:

- *Guideline № 390. Classification and Management of Endometrial Hyperplasia.* Спільна настанова Товариства онкогінекологів Канади (Society of Gynecologic Oncology of Canada, GOC) / Комітету та Товариства акушерів та гінекологів Канади (Committee and the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC) 2019, [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(19\)30452-9/pdf](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(19)30452-9/pdf)
- *Committee Opinion № 631. (Reaffirmed 2019) Endometrial Intraepithelial Neoplasia.* Настанова Комітету з гінекологічної практики Товариства онкогінекологів США (Society of Gynecologic Oncology) Американського коледжу акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 2019. <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2015/05/endometrial-intraepithelial-neoplasia.pdf>

Дана Клінічна настанова (КН) – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відміняють індивідуальної відповідальності спеціалістів з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретної пацієнтки. Спеціаліст з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнтки, можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Стислий виклад рекомендацій

Green-top № 67 RCOG / BSGE 2016

<i>Фактори ризику гіперплазії ендометрія</i>	
Гіперплазія ендометрія часто пов'язана з низкою визначених факторів ризику. Оцінювання має спрямовуватися на виявлення та моніторинг цих факторів.	☑
<i>Класифікація гіперплазії ендометрія</i>	
Рекомендовано переглянути класифікацію Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2014 року. У ній гіперплазію ендометрія поділяють на дві групи залежно від наявності цитологічної атипії, а саме: (I) гіперплазія без атипії та (II) атипова гіперплазія.	D
<i>Методи діагностики та спостереження при гіперплазії ендометрія</i>	
Діагностика гіперплазії ендометрія потребує гістологічного дослідження тканини ендометрія. Для дослідження беруть зразки ендометрія за допомогою амбулаторної біопсії.	B
Для взяття зразка ендометрія або полегшення його взяття потрібно розглянути можливість проведення діагностичної гістероскопії, особливо в тих випадках, якщо не вдається взяти зразок в амбулаторних умовах або коли зразок ендометрія є неінформативним.	☑
Трансвагінальне ультразвукове дослідження може застосовуватися для діагностики гіперплазії ендометрія у жінок у пре- та постменопаузі.	☑
Якщо гіперплазію ендометрія діагностовано в межах поліпа або іншого відокремленого вогнищевого ураження, необхідно виконати пряму візуалізацію та біопсію порожнини матки з використанням гістероскопії.	☑
Наразі недостатньо доказів, що комп'ютерна томографія (КТ), дифузійно-зважена магнітно-резонансна томографія (МРТ) або біомаркери мають діагностичну цінність як допоміжні засоби під час лікування гіперплазії ендометрія. Використовувати їх зазвичай не рекомендується.	B

<i>Лікування гіперплазії ендометрія без атипії</i>	
Початкове лікування гіперплазії без атипії	
Жінок необхідно попереджати, що ризик прогресування гіперплазії ендометрія без атипії до раку ендометрія становить менше 5 % впродовж 20 років, а також про те, що в більшості випадків гіперплазія ендометрія без атипії регресує без жодних втручань під час подальшого спостереження.	В
Зворотні фактори ризику, зокрема ожиріння й використання менопаузальної гормональної терапії (МГТ), потрібно за можливості виявити та усунути.	<input checked="" type="checkbox"/>
Для переконання, що захворювання регресує, достатньо лише подальшого спостереження з регулярною біопсією ендометрія, особливо якщо виявлені фактори ризику вдається усунути. Однак, жінкам необхідно також повідомити, що лікування прогестагенами дає змогу досягти кращих показників регресу захворювання, ніж просто спостереження.	С
Лікування прогестагенами показано жінкам, у яких не спостерігається регресу після простого спостереження, а також жінкам з аномальною матковою кровотечею.	<input checked="" type="checkbox"/>
Лікування першої лінії при гіперплазії ендометрія без атипії	
Для досягнення регресу гіперплазії ендометрія без атипії ефективні як безперервний прийом пероральних прогестагенів, так і місцеві внутрішньоматкові прогестагени (внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел).	А
ЛНГ-ВМС - має бути лікуванням першої лінії, тому що вона забезпечує кращі показники регресу захворювання, має більш сприятливий профіль кровотечі й менше побічних ефектів у порівнянні з пероральними прогестагенами.	А
Жінкам, які відмовляються від ЛНГ-ВМС, необхідно безперервно застосовувати прогестагени (медроксипрогестерон 10–20 мг/добу або норетистерон 10–15 мг/добу).	В

Циклічні прогестагени не потрібно використовувати, тому що вони менш ефективні для індукції регресу гіперплазії ендометрія без атипії у порівнянні з безперервним пероральним прийомом прогестагенів або ЛНГ-ВМС.	А
Тривалість лікування та подальшого спостереження у разі гіперплазії без атипії	
Для досягнення гістологічного регресу гіперплазії ендометрія без атипії лікування пероральними прогестагенами або ЛНГ-ВМС має тривати щонайменше 6 місяців.	В
Якщо жінка добре переносить ЛНГ-ВМС та не планує вагітності, потрібно рекомендувати їй залишити ЛНГ-ВМС на термін до 5 років, оскільки це знижує ризик рецидиву, особливо якщо це полегшує симптоми аномальної маткової кровотечі.	<input checked="" type="checkbox"/>
Після діагностики гіперплазії без атипії рекомендується спостереження за станом ендометрія, що передбачає амбулаторну біопсію ендометрія.	С
Спостереження за станом ендометрія має проводитися щонайменше кожні 6 місяців, хоча графік обстежень має бути індивідуальним та враховувати зміни в клінічному стані жінки. Перед закінченням спостереження необхідно отримати не менше двох негативних результатів біопсії поспіль з інтервалом у 6 місяців.	D
Якщо після завершення лікування відновиться аномальна вагінальна кровотеча, жінкам необхідно порадити звернутися до лікаря, оскільки це може вказувати на рецидив захворювання.	<input checked="" type="checkbox"/>
Жінкам з високим ризиком рецидиву, зокрема жінкам з індексом маси тіла (ІМТ) 35 кг/м ² або вище чи жінкам, що приймають пероральні прогестагени, рекомендовано проводити біопсію ендометрія кожні 6 місяців. Після отримання двох негативних результатів біопсії ендометрія поспіль необхідно розглянути можливість довгострокового подальшого спостереження зі щорічною біопсією ендометрія.	D
Доцільність хірургічного лікування жінок з гіперплазією ендометрія без атипії	

<p>У разі гіперплазії без атипії не потрібно розглядати гістеректомію як терапію першої лінії, тому що терапія прогестагенами забезпечує гістологічну й симптоматичну ремісію у більшості жінок і дає змогу уникнути ускладнень, пов'язаних із серйозним хірургічним втручанням.</p>	C
<p>Гістеректомія показана жінкам, які не бажають зберегти фертильність, якщо:</p> <p>(I) під час подальшого спостереження відбувається прогресування до атипової гіперплазії;</p> <p>(II) гістологічний регрес гіперплазії відсутній (незважаючи на 12 місяців лікування);</p> <p>(III) після завершення терапії прогестагенами спостерігається рецидив гіперплазії ендометрія;</p> <p>(IV) зберігаються симптоми маткової кровотечі;</p> <p>(V) жінка відмовляється проходити обстеження ендометрія або дотримуватися режиму лікування.</p>	C
<p>Жінкам у постменопаузі, які потребують хірургічного лікування гіперплазії ендометрія без атипії, необхідно запропонувати двобічну сальпінгофоректомію разом з тотальною гістеректомією.</p>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>Для жінок у пременопаузі рішення щодо видалення яєчників має бути індивідуальним; проте необхідно розглянути доцільність двобічної сальпінгоектомії, тому що це може знизити ризик злоякісного новоутворення яєчників у майбутньому.</p>	D
<p>У разі виконання тотальної гістеректомії перевага надається лапароскопічному методу, а не абдомінальному, тому що після лапароскопічної операції пацієнтки швидше виписуються з лікарні, відчувають менше болю та в цілому швидше відновлюються.</p>	B
<p>Абляція ендометрія не рекомендується для лікування гіперплазії ендометрія, тому що неможливо забезпечити повне та стійке руйнування ендометрія, а утворення внутрішньоматкових синехій може стати перешкодою для майбутніх гістологічних досліджень ендометрія.</p>	D
<p><i>Лікування атипової гіперплазії ендометрія</i></p>	
<p>Початкове лікування атипової гіперплазії</p>	

Через ризик утворення злякисних новоутворень або прогресування до раку ендометрія жінкам з атиповою гіперплазією необхідно провести тотальну гістеректомію.	В
У разі виконання тотальної гістеректомії перевага надається лапароскопічному, а не абдомінальному методу, тому що після лапароскопічної операції пацієнтки відчують менше болю, в цілому швидше відновлюються та виписуються з лікарні.	В
Аналіз заморожених зрізів ендометрія під час операції або рутинна лімфаденектомія не доцільні.	С
Жінкам у постменопаузі з атиповою гіперплазією необхідно запропонувати двобічну сальпінгофоректомію разом з тотальною гістеректомією.	<input checked="" type="checkbox"/>
Для жінок у пременопаузі рішення щодо видалення яєчників має бути індивідуальним; проте необхідно розглянути доцільність двобічної сальпінгоектомії, тому що це може знизити ризик злякисного новоутворення яєчників у майбутньому.	D
Абляція ендометрія не рекомендується, тому що неможливо забезпечити повне та стійке руйнування ендометрія, а утворення внутрішньоматкових синехій може стати перешкодою для майбутніх гістологічних досліджень ендометрія.	С
Лікування жінок з атиповою гіперплазією, які бажають зберегти фертильність або яким не підходить оперативне лікування	
Жінок, які бажають зберегти фертильність, необхідно попередити про ризики злякисного новоутворення й подальшого прогресування до раку ендометрія.	<input checked="" type="checkbox"/>
Обстеження перед лікуванням повинне спрямовуватися на виключення інвазивного раку ендометрія або супутнього раку яєчників.	<input checked="" type="checkbox"/>
Результати гістології, візуалізації та оцінювання пухлинних маркерів необхідно розглянути на багатопрофільній нараді, а також розробити план лікування та регулярного спостереження за станом ендометрія.	<input checked="" type="checkbox"/>

Необхідно рекомендувати лікування першої лінії за допомогою ЛНГ-ВМС; пероральні прогестагени є другою кращою альтернативою (див. розділ 7.2).	В
Якщо фертильність більше не в пріоритеті, необхідно запропонувати гістеректомію з урахуванням високого ризику рецидиву АГ.	В
Спостереження за жінками з атиповою гіперплазією, що не перенесли гістеректомію	
Регулярне спостереження за станом ендометрія має передбачати біопсію ендометрія. Графік обстежень складається індивідуально з урахуванням змін в клінічному стані жінки. Обстеження необхідно виконувати з інтервалом у 3 місяці, доки не буде отримано два негативних результати біопсії поспіль.	Д
Жінкам без симптомів зі збереженою маткою та ознаками гістологічного регресу захворювання, заснованими принаймні на результатах двох негативних біопсій ендометрія поспіль, рекомендується довгострокове спостереження з біопсією ендометрія кожні 6–12 місяців, доки не буде виконано гістеректомію.	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Лікування гіперплазії ендометрія у жінок, що бажають завагітніти</i>	
Перед спробою зачати дитину, необхідно досягти регресу захворювання за результатами принаймні одного зразка ендометрія.	<input checked="" type="checkbox"/>
Жінок з гіперплазією ендометрія, що бажають зачати дитину, необхідно направити до спеціаліста з репродуктології для обговорення варіантів зачаття, подальшого обстеження та відповідного лікування.	Д
Можна розглянути допоміжні репродуктивні технології, оскільки вони забезпечують більший відсоток живонародження та краще допомагають уникати рецидиву у порівнянні з жінками, які намагаються зачати дитину природним шляхом.	С
Перед застосуванням допоміжних репродуктивних технологій необхідно досягти регресу гіперплазії ендометрія, тому що це пов'язано з більш високими показниками імплантації та клінічної вагітності.	В

<i>МГТ та гіперплазія ендометрія</i>	
Системну МГТ, що містить лише естроген, не потрібно призначати жінкам зі збереженою маткою.	A
Усім жінкам, які застосовують МГТ, необхідно рекомендувати негайно повідомляти про будь-які неочікувані вагінальні кровотечі.	<input checked="" type="checkbox"/>
Жінкам з гіперплазією ендометрія, які застосовують препарати МГТ у циклічному режимі та бажають продовжити лікування, необхідно рекомендувати перейти на постійне застосування прогестагену у формі ЛНГ-ВМС або комбінованого препарату МГТ для безперервного прийому. Подальше лікування має бути таким, як описано в попередніх розділах настанови.	B
Жінкам з гіперплазією ендометрія, які застосовують комбінований препарат для безперервного прийому та бажають продовжити МГТ, необхідно переглянути доцільність продовження МГТ. Обговоріть обмеження даних щодо оптимального режиму застосування прогестагену у цьому контексті. Розгляньте можливість використання ЛНГ-ВМС, як джерела заміни прогестагену. Подальше лікування має бути таким, як описано в попередніх розділах настанови.	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Лікування гіперплазії ендометрія у жінок, які отримують ад'ювантну терапію раку молочної залози</i>	
<i>Ризик розвитку гіперплазії ендометрія на фоні ад'ювантної терапії раку молочної залози</i>	
Жінок, що приймають тамоксифен, необхідно попередити щодо підвищеного ризику розвитку гіперплазії та раку ендометрія. Їм необхідно рекомендувати негайно повідомляти про будь-які аномальні вагінальні кровотечі або виділення.	D
Жінкам, що приймають інгібітори ароматази (такі як анастрозол, екземестан і летрозол), необхідно повідомити про те, що ці препарати не підвищують ризик гіперплазії ендометрія та раку.	<input checked="" type="checkbox"/>
Необхідність профілактичної терапії прогестагенами у жінок, які приймають тамоксифен	

Наявні дані, що ЛНГ-ВМС запобігає утворенню поліпів та знижує частоту виникнення гіперплазії ендометрія у жінок, які приймають тамоксифен. Вплив ЛНГ-ВМС на ризик рецидиву раку молочної залози залишається невизначеним, тому не рекомендується її широке застосування.	A
Лікування жінок, у яких розвивається гіперплазія ендометрія під час терапії раку молочної залози тамоксифеном	
Необхідно повторно оцінити доцільність застосування тамоксифену; лікування пацієнтки потрібно призначати спільно з онкологом, виходячи з гістологічної класифікації гіперплазії ендометрія.	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Лікування гіперплазії ендометрія, обмеженої поліпом ендометрія</i>	
Рекомендується повне видалення поліпа (поліпів) матки та обов'язкове проведення біопсії ендометрія для взяття зразка фонового ендометрія.	D
Подальше лікування призначають відповідно до гістологічної класифікації гіперплазії ендометрія.	<input checked="" type="checkbox"/>

1. Призначення та сфера застосування

Green-top № 67 RCOG / BSGE 2016

Мета цієї настанови — надання клінічним спеціалістам актуальної, заснованої на доказах інформації щодо лікування гіперплазії ендометрія.

Guideline № 390, GOC/SOGC, 2019

Цільова аудиторія. Лікарі, включно з акушерами-гінекологами, сімейними лікарями, загальними хірургами, спеціалістами з невідкладної медицини; медсестри, включно з дипломованими медсестрами й практикуючими медсестрами; медичні працівники, що отримують основну / додаткову освіту, зокрема студенти медичних навчальних закладів, лікарі-інтерни / ординатори та наукові співробітники; а також усі інші спеціалісти охорони здоров'я.

Цільова популяція. Дорослі жінки (18 років і старше) з підтвердженою гіперплазією ендометрія або підозрою на неї.

Варіанти. Обговорення стосується медикаментозної терапії, а також варіантів хірургічного лікування жінок з атиповою гіперплазією ендометрія й без неї.

Переваги, недоліки та/або витрати. Очікується, що настанова буде корисною для жінок з гіперплазією ендометрія. Вона має мотивувати пацієнтку підписати інформовану згоду перед медикаментозним та/або хірургічним лікуванням захворювання.

2. Вступ та основні епідеміологічні дані

Green-top № 67 RCOG / BSGE 2016

Гіперплазія ендометрія — це патологічна проліферація залоз ендометрія зі збільшенням відношення залоз до стромы у порівнянні з проліферативним ендометрієм¹.

Рак ендометрія є найпоширенішим гінекологічним злоякісним новоутворенням у західному світі, а причиною його розвитку може бути гіперплазія ендометрія². У Великій Британії у 2012 році було зареєстровано 8617 нових випадків раку ендометрія³. За оцінюванням, гіперплазія ендометрія трапляється принаймні втричі частіше за РЕ, за відсутності лікування вона може прогресувати до раку^{2,4}.

Найчастішим проявом гіперплазії ендометрія є АМК. До них належать тяжкі менструальні кровотечі, кровотечі між менструаціями, нерегулярні кровотечі, проривні кровотечі на фоні менопаузальної гормональної терапії (МГТ) та кровотечі в постменопаузі².

Коментар робочої групи: Іноді у жінок, у яких відсутні аномальні маткові кровотечі, гіперплазія ендометрія діагностується під час проведення цитологічного дослідження шийки матки шляхом виявлення патологічних залозистих або ендометріальних клітин. (джерело: *Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia* [https://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia&source=search_result&selectedTitle=1~101&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia?search=%2Fclassification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia&source=search_result&selectedTitle=1~101&usage_type=default&display_rank=1))

Guideline № 390, GOC/SOGC, 2019

Захворюваність на гіперплазію ендометрія зростає з віком і становить 133 випадки на 100 000 пацієнто-років. Гіперплазія ендометрія рідко зустрічається у жінок віком до 30 років і досягає піку у віці 50 - 54 роки¹. Досягнення в галузі генетики призвели до нового розуміння патогенезу хвороби та модифікації традиційної класифікації, яка має 4 категорії ранжування: просту й комплексну гіперплазію з атипією та без неї.

У 2014 році ВООЗ модифікувала видання класифікації 1994 року залишивши лише 2 категорії: (1) гіперплазія без атипії й (2) гіперплазія з атипією: атипова гіперплазія або інтраепітеліальна ендометріальна неоплазія (ІЕН)^{2,3}.

Фактори ризику, пов'язані з гіперплазією ендометрія з атипією або без неї, такі ж, як і в разі ендометріоїдного раку ендометрія, та провокуються впливом на ендометрій вільних естрогенів з ендогенних або екзогенних джерел⁴. Вважається, що атипова гіперплазія ендометрія є попередником раку ендометрія І типу, оскільки вони мають схожий профіль генетичних змін і моноклонального росту^{4, 5}. Фактично, до 60 % пацієток з ІЕН уже мають інвазивний рак ендометрія або він розвинеться у майбутньому⁶. Гіперплазія без атипії рідко прогресує до РЕ (1–3 %) і не характеризується такими генетичними мутаціями,

як варіант з атипією^{2, 7}. Якщо атипозна гіперплазія вимагає більш радикального підходу до лікування, то гіперплазія без атипії може лікуватися консервативно.

3. Виявлення та оцінювання доказів

Green-top № 67 RCOG / BSGE 2016

Настанова була розроблена з використанням стандартної методології для розроблення настанов Green-top RCOG. Пошук відповідних публікацій проводився в Кокранівській бібліотеці (включно з Кокранівською базою даних систематичних оглядів, реферативною базою даних оглядів з ефективності медичних втручань (DARE) і Кокранівським центральним реєстром контрольованих досліджень (CENTRAL)), EMBASE, MEDLINE і CINAHL. До пошуку було додано усі відповідні статті, опубліковані до червня 2015 року. У базах даних було проведено пошук з використанням відповідних термінів медичних предметних рубрик (Medical Subject Headings, MeSH), включно зі всіма підзаголовками й синонімами. Його було об'єднано з пошуком за ключовими словами. До пошуку було включено такі терміни: (endometr* hyperplas* або premalignant endometr* або precancer* endometr* або endometrial neoplasms або endometr* cancer) і (intrauterine devices або mirena або progest* або LNG-IU* або gestag* або fertility sparing therapy або conservative therapy або hormon* therapy або estrogen replacement therapy або hormone replacement therapy або tamoxifen або progestins або hysterectomy або ultrasound або magnetic resonance imaging або computed tomography або endometr* biopsy або hysteroscopy або infertility або endometrial ablation). Пошук обмежувався дослідженнями за участі людей і публікаціями англійською мовою. Також проводився пошук відповідних настанов з використанням тих самих критеріїв у Національному центрі нормативної документації (National Guideline Clearinghouse), Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) та інформаційній базі Канадської медичної асоціації (Canadian Medical Association, CMA).

Рекомендації засновано на наявних доказах. Сфери, у яких недостатньо доказів, виділено та позначено як «принципи належної практики».

Додаткову інформацію щодо оцінювання доказів і класифікації рекомендацій можна знайти у Додатку I.

4. Фактори ризику розвитку гіперплазії ендометрія

Guideline № 390, GOC/SOGC, 2019

Фактори ризику

Фактори ризику розвитку гіперплазії ендометрія можна поділити на:

(1) менструальні фактори (наприклад, похилий вік або досягнення постменопаузи, відсутність пологів в анамнезі або безпліддя, раннє менархе або більш пізня менопауза, ановуляція, перехід до менопаузи та/або синдром полікістозних яєчників);

(2) ятрогенні фактори (наприклад, терапія екзогенними вільними естрогенами або тамоксифеном);

(3) супутні захворювання (наприклад, ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія або синдром Лінча)⁸.

Коментар робочої групи: Приблизно 3–5% випадків раку тіла матки є спадковими, і більшість із цих випадків зумовлена синдромом Лінча, також відомим як «спадковий неполіпозний колоректальний рак (HNPCC)», високонетрантний аутосомно-домінантний спадковий рак, спричинений дефектами в генах репарації невідповідності ДНК, включаючи MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 та EPCAM. Синдром Лінча є причиною більшості випадків спадкового раку тіла матки та колоректального раку і другою за частотою причиною спадкового раку яєчників (після синдрому спадкового раку молочної залози та яєчників). Наявність синдрому Лінча підвищує позитивний ризик розвитку раку товстої кишки (52–82%), раку ендометрія (25–60%) та раку яєчників (4–24%). Поширеність синдрому Лінча серед населення становить приблизно від 1 на 600 до 1 на 3000 осіб. Інші новоутворення, пов'язані із синдромом Лінча, включають рак шлунка, рак тонкої кишки, гепатобіліарний рак, рак нирок та сечоводу, а також потенційно деякі типи раку молочної залози, певні пухлини головного мозку та пухлини сальних залоз шкіри.

Синдром Каудена - це аутосомно-домінантний стан, спричинений патогенними варіантами гену фосфатази та тензину (PTEN), який бере участь у контролі клітинного циклу. Він є відносно рідкісним, із поширеністю в популяції 1 на 200 000. Синдром Каудена є одним з гамартоматозних синдромів і має високий ризик розвитку раку молочної залози протягом усього життя (25–50 %), раку ендометрія (5–10 %), колоректального раку (9 %) та раку щитоподібної залози. У постраждалих осіб, зазвичай, спостерігається макроцефалія. Патогномонічні ураження шкіри, включаючи папіломатозні папули на обличчі та слизових оболонках, майже завжди наявні у віці до 30 років.

(джерело: Hereditary cancer syndromes and risk assessment. ACOG Committee Opinion No. 793. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2019;134:e143–9.)

Green-top № 67 RCOG / BSGE 2016

Гіперплазія ендометрія часто пов'язана з низкою визначених факторів ризику. Оцінювання має спрямовуватися на виявлення та моніторинг цих факторів.	<input checked="" type="checkbox"/>
---	-------------------------------------

<p>Гіперплазія ендометрія розвивається, якщо естрогени, не зустрічаючи протидії прогестерону, стимулюють ріст клітин ендометрія через зв'язування з рецепторами естрогену в ядрах клітин ендометрія. Відомі фактори ризику розвитку гіперплазії ендометрія відображають цю етіологію: підвищений індекс маси тіла (ІМТ) з надмірним периферичним перетворенням андрогенів на естрогени у жировій тканині; ановуляція, пов'язана з перименопаузою, або синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ); пухлини яєчників, які секретують естрогени, наприклад гранульозноклітинні пухлини (трапляються приблизно у 40 % випадків гіперплазії ендометрія); медикаментозна стимуляція ендометрія, наприклад у разі застосуванні системної МГТ естрогенами або тривалого прийому тамоксифену⁵⁻¹⁰.</p>	<p>Рівень доказовості 2+</p>
<p>Кокранівський мета-аналіз показав, що МГТ виключно естрогенами пов'язана зі збільшенням частоти виникнення гіперплазії для усіх доз і не рекомендується для жінок зі збереженою маткою⁹.</p>	<p>Рівень доказовості 1++</p>
<p>Хоча вважається, що естрогенна стимуляція ендометрія є основним етіологічним фактором ризику розвитку даного захворювання, можуть бути залучені й інші елементи, такі як імуносупресія та інфекція¹⁰. Ретроспективний аналіз 45 реципієнтів ниркового трансплантата з аномальною кровотечею виявив двократне збільшення частоти гіперплазії ендометрія (69 % проти 33 %) проти контрольної групи, де пацієнти не проходили трансплантацію¹⁰.</p>	<p>Рівень доказовості 3</p>

5. Класифікація гіперплазії ендометрія

Guideline № 390, GOC/SOGC, 2019

Всесвітня організація охорони здоров'я ухвалила дворангову або бінарну класифікацію гіперплазії ендометрія з метою поліпшення відтворюваності результатів (**Табл. 1**): гіперплазія без атипії та гіперплазія з атипією.

Таблиця 1.

Класифікація гіперплазії ендометрія, ВООЗ, 2014 р.

Термінологія 2014 р.	Синоніми	Генетичний профіль	Співіснуючий інвазивний РЕ	Ризик прогресування до інвазивного РЕ
Гіперплазія без атипії	Доброякісна гіперплазія ендометрія Проста неатипова гіперплазія ендометрія Комплексна неатипова гіперплазія ендометрія Проста гіперплазія ендометрія без атипії Комплексна гіперплазія ендометрія без атипії	Низький рівень соматичних мутацій	< 1 %	ВР 1,01–1,03
Гіперплазія з атипією	Проста атипова гіперплазія ендометрія Комплексна атипова гіперплазія ендометрія Інтраепітеліальна ендометріальна неоплазія (ІЕН)	Мікросателітна нестабільність Інактивація <i>PAX2</i> Мутації <i>PTEN</i> , <i>KRAS</i> і <i>CTNNB1</i> (β-катенін)	До 60 %	ВР 14–45
<p><i>Примітки.</i> <i>CTNNB1</i> - катенін бета 1; <i>KRAS</i> - гомолог вірусного онкогена шурячої саркоми Кірстен v-Ki-ras2; <i>PAX2</i> - парний бокс-ген 2; <i>PTEN</i> - аналог фосфатази й тензину. За даними Abu Hashim і співавт.², а також Emons і співавт.³</p>				

Патогістологія гіперплазії без атипії

Ендометрій може виглядати потовщеним з поліповидними й кістозними ділянками, але може варіювати. Мікроскопічно залози розрізняються за розміром і формою, з неправильними й кістозними контурами з фігурами мітозу в залозистому епітелії, тоді як кількість строми варіює. Доброякісні поліпи ендометрія, особливо коли вони фрагментовані, можуть мати залози неправильної форми / розширені залози й можуть бути помилково інтерпретовані як гіперплазія без атипії; проте на відміну від вогнищевого характеру поліпозного ураження гіперплазія без атипії має дифузне поширення. Іншою знахідкою є хаотичний ендометрій проліферативного типу, коли залози неправильної форми переважають над нормальним проліферативним ендометрієм, але поступаються гіперплазії без атипії.

Патогістологія атипової гіперплазії (інтраепітеліальна ендометріальна неоплазія)

Ендометрій також може бути потовщеним і поліпоподібним, але можливі варіації. Мікроскопічно складні залози утворюють скупчення (що призводить до

зменшення строми) і характеризуються ядерною атипією (розмір >1 мм), що вочевидь відрізняє їх від сусідніх неуражених залоз. Слід виключити доброякісні метапластичні зміни й артефакти, що імітують залози. У разі мікроскопічного дослідження за атипової гіперплазії немає стромальної десмоплазії й переважає злиття залозистих елементів з ендометрією аденокарциномою.

Патогістологія гіперплазії за умов лікування прогестинами

Терапія прогестинами може змінити зовнішній вигляд гіперплазії ендометрія (наприклад, псевдодецидуалізація, вочевидь, зменшує скупченість залоз і цитологічну атипію). Отже, відсутність гіперплазії при повторній біопсії під час терапії прогестинами не слід інтерпретувати як зникнення змін. З іншого боку, залишкові прояви захворювання під час терапії прогестинами позначаються як «атипова гіперплазія за умов лікування прогестинами»¹⁷. Після завершення терапії прогестинами деякі спеціалісти рекомендують повторну біопсію кожні 6 місяців до отримання двох послідовних негативних результатів біопсії перед завершенням спостереження, хоча спостереження може стати більш ретельним залежно від факторів ризику й повторення АМК.

Committee Opinion № 631. ACOG 2019

Застосовуючи критерії інтраепітеліальної ендометріальної неоплазії до рутинно отриманих тканин ендометрія, патологоанатоми надають лікарю класифікацію захворювання, на підставі якої приймаються рішення про лікування (Табл. 2).

Таблиця 2.

Критерії визначення інтраепітеліальної ендометріальної неоплазії

Критерії ІЕН	Коментарі
Архітектура	Площа залоз перевищує площу строми (об'єм строми менше 55 %)
Цитологія	Цитологія відрізняється між архітектурно переповненим фокусом та фоном
Розмір більше 1 мм	Максимальний лінійний розмір ураження перевищує 1 мм
Виключити схожі стани	Доброякісні стани ендометрія з подібними критеріями: базальний ендометрій, секреторна трансформація, поліпи, репарація та інші
Виключити рак	Рак зі звивистими залозами, подібними на лабіринт, солідними ділянками або помітним викривленням

Примітка: Адаптовано з Ваак JP, Mutter GL, Robboy S, vanDiest 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 1994 World Health Organization classification system. Cancer 2005;103: 2304–12.

Green-top № 67 RCOG / BSGE 2016

<p>Рекомендовано переглянуту класифікацію Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2014 року. У ній гіперплазію ендометрія поділяють на дві групи залежно від наявності цитологічної атипії, а саме: (I) гіперплазія без атипії та (II) атипова гіперплазія.</p>	D
<p>Системи класифікації гіперплазії ендометрія було розроблено на основі гістологічних характеристик та онкогенного потенціалу.</p>	
<p>Широко прийнята класифікація гіперплазії ендометрія, розроблена ВООЗ у 1994 р., ґрунтувалася на складності архітектури залоз і на наявності ядерної атипії¹. Вона складалася із чотирьох категорій: (I) проста гіперплазія, (II) комплексна гіперплазія, (III) проста атипова гіперплазія та (IV) комплексна атипова гіперплазія. Зв'язок цитологічної атипії з підвищеним ризиком PE було встановлено в 1985 році².</p>	Рівень доказовості 4
<p>Класифікація інтраепітеліальної ендометріальної неоплазії (ІЕН) — це альтернативна номенклатурна система, запропонована у 2003 р.¹¹, мета якої полягала в удосконаленні прогнозів щодо клінічних результатів, удосконаленні відтворюваності результатів між спостерігачами та зниженні суб'єктивної систематичної помилки, притаманної класифікації ВООЗ 1994 р. Діагностична схема ІЕН складається з трьох категорій: доброякісні новоутворення (гіперплазія ендометрія), передракові новоутворення (діагноз ІЕН на основі п'яти суб'єктивних гістологічних критеріїв) і злоякісні новоутворення (PE), але ця класифікація не дуже поширена у Великій Британії. У переглянутій класифікації ВООЗ від 2014 р.¹ гіперплазія ендометрія просто розділяється на дві групи залежно від наявності або відсутності цитологічної атипії (тобто (I) гіперплазія без атипії та (II) атипова гіперплазія); складність архітектури більше не входить у класифікацію. Діагноз ІЕН в новій класифікації ВООЗ вважається взаємозамінним з атиповою гіперплазією. У цих настановах використано нову класифікацію гіперплазії ендометрія ВООЗ від 2014 року, хоча в більшості знайдених підтверджувальних даних використовувалася номенклатура ВООЗ від 1994 року, у якій гіперплазія морфологічно класифікувалася як проста або комплексна.</p>	Рівень доказовості 4

6. Методи діагностики та спостереження при гіперплазії ендометрія

Guideline № 390, GOC/SOGC, 2019

Симптоми

У жінок у пременопаузі серед симптомів спостерігаються АМК (наприклад, порушення регулярності, частоти, тривалості й тяжкості менструальної кровотечі), а також міжменструальні кровотечі⁹. У систематичному огляді досліджень, які було зосереджено на жінках у пременопаузі, ризик раку ендометрія був вищим за наявності міжменструальних кровотеч (0,52 %, 95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,23–1,16 %) у порівнянні з тяжкими менструальними кровотечами (0,11 %, 95 % ДІ 0,04–0,32 %)¹⁰. У постменопаузі слід аналізувати будь-які випадки кровотечі.

Дані фізикального обстеження

Дані фізикального обстеження можуть бути в межах норми або вказувати на підвищений індекс маси тіла (ІМТ) та ознаки синдрому полікістозних яєчників. Слід виконати наступні обстеження: бімануальне обстеження матки, дослідження в дзеркалах з виконанням ПаП-тесту, якщо показано, та біопсію ендометрія. Забір зразків ендометрія слід виконувати відповідно до опублікованої настанови SOGC^{11, 12} щодо АМК у жінок віком 40 років і старше, у тих, хто не відповідає на медикаментозне лікування, та у більш молодих жінок на основі факторів ризику. Обґрунтування вікового обмеження полягає у тому, що ризики гіперплазії ендометрія та РЕ були значно вищими для АМК у жінок похилого віку, ніж у молодих жінок (для віку ≥ 45 відношення шансів (ВШ) 3,85; 95 % ДІ 1,75–8,49, $p = 0,01$ для гіперплазії і ВШ 4,03; 95 % ДІ 1,54–10,5, $p = 0,04$ для РЕ)¹³. В усіх жінок важливим фактором ризику є ІМТ: в одному дослідженні було виявлено, що ІМТ 30 кг/м² або вище свідчить про значно більший ризик гіперплазії / раку ендометрія проти нормального ІМТ (ВШ 4,00; 95 % ДІ 1,36–11,74), з урахуванням віку, як змінної величини у жінок у пременопаузі¹⁴. У разі постменопаузальної кровотечі рекомендується забір зразків ендометрія.

Інструменти діагностики й спостереження за гіперплазією ендометрія

Будь-яка жінка з підозрою на гіперплазію ендометрія або РЕ підлягає обстеженню із забором зразків тканини ендометрія. Доступні численні пристрої для виконання біопсії ендометрія.

Методи забору зразків ендометрія

Є переконливі докази того, що будь-який з вищезазначених методів забезпечує надійність, ефективність і переносимість, потрібні для діагностики гіперплазії ендометрія. Однак мета-аналіз, проведений Dijkhuizen і співавт.¹⁵ у 2000 році, який включав 39 досліджень і 7914 пацієнток, показав, що пристрій Pipelle був найбільш чутливим для діагностики гіперплазії ендометрія або РЕ. Діагностична чутливість пристрою Pipelle склала 91 % і 99,6 % для виявлення раку ендометрія у жінок у пре- та постменопаузі відповідно, і 81 % для виявлення атипової гіперплазії.

Ці методи вважаються принципами роботи наосліп, і зазвичай за їх допомогою беруться зразки з щонайменше 50 % площі ендометрія. За певних обставин вони можуть не забезпечити достатню кількість тканини й, отже, перешкодити

правильній діагностиці. У такому разі будуть потрібні додаткові або альтернативні методи забору зразків ендометрія. Будь-якій пацієнтці з неінформативним зразком ендометрія або зразком, що свідчить про доброякісний характер ураження, у якої попри все залишається висока ймовірність підозри на гіперплазію ендометрія або рак, а також пацієнтці, яка має постійні маткові кровотечі, стеноз шийки матки, у якої не вдалося виконати біопсію ендометрія або яка має надмірний больовий синдром / тривожність, слід запропонувати додаткову або альтернативну діагностичну стратегію. За таких ситуацій найкращим методом дослідження є діагностична гістероскопія зі спрямованим забором зразків і вишкрібанням ендометрія.

Ризик дисемінації пухлини в разі гістероскопії або інфузії фізіологічного розчину

Були побоювання з приводу дисемінації пухлини й розвитку раку у жінок, раніше обстежених за допомогою гістероскопії або ультразвукового дослідження щодо гіперплазії або раку ендометрія. З 2014 року взяття змивів з очеревини не входить до переліку діагностичних маніпуляцій Міжнародної федерації гінекології та акушерства, потрібних для стадіювання PE. Не було знайдено проспективних або ретроспективних досліджень, що демонстрували б якісь несприятливі наслідки для пацієнок, які перенесли попередню ендоскопічну діагностичну процедуру.

Green-top № 67 RCOG / BSGE 2016

Діагностика гіперплазії ендометрія потребує гістологічного дослідження тканини ендометрія. Для дослідження беруть зразки ендометрія за допомогою біопсії в амбулаторних умовах.	В
Для взяття зразка ендометрія або полегшення його взяття необхідно розглянути можливість проведення діагностичної гістероскопії, особливо у тих випадках, якщо не вдається взяти зразок в амбулаторних умовах або коли зразок ендометрія є неінформативним.	<input checked="" type="checkbox"/>
Трансвагінальне ультразвукове дослідження може застосовуватися для діагностики гіперплазії ендометрія у жінок у пре- та постменопаузі.	<input checked="" type="checkbox"/>
Якщо гіперплазію ендометрія діагностовано в межах поліпа або іншого відособленого вогнищевого ураження, необхідно виконати пряму візуалізацію та біопсію порожнини матки з використанням гістероскопії.	<input checked="" type="checkbox"/>

<p>Наразі недостатньо доказів, що комп'ютерна томографія (КТ), дифузійно-зважена магнітно-резонансна томографія (МРТ) або біомаркери мають якусь діагностичну цінність, як допоміжні засоби під час лікування гіперплазії ендометрія. Використовувати їх зазвичай не рекомендується.</p>	В
<p>Гіперплазію ендометрія часто підозрюють у жінок з АМК. Однак для підтвердження діагнозу потрібен гістологічний аналіз зразків тканини ендометрія, отриманих або за допомогою мініатюрних амбулаторних аспіраційних пристроїв, призначених для сліпого вишкрібання та/або аспірації тканини ендометрія з порожнини матки, або через взяття зразків ендометрія у стаціонарі, за допомогою дилатації та кюретажу, що виконуються під загальною анестезією. Взяття зразків ендометрія є важливим елементом моніторингу регресу, персистенції або прогресування захворювання.</p>	
<p>Біопсія ендометрія в амбулаторних умовах — це зручна процедура, що має високу загальну точність для діагностики РЕ¹². Точність для діагностики гіперплазії невелика: згідно із систематичним оглядом, об'єднане відношення правдоподібності (ВП) складає 12,0 (95 % ДІ 7,8–18,6) для позитивного результату тесту та 0,2 (95 % ДІ 0,1–0,3) для негативного результату тесту¹³. Гіперплазія ендометрія все ж таки буде наявна у 2 % жінок, незважаючи на негативний результат біопсії¹³.</p> <p>Трансвагінальне ультразвукове дослідження (ТВ УЗД), здатне виявити патологічний профіль ендометрія або аномальну товщину подвійного шару ендометрія, та може дати додаткові підстави для виконання біопсії ендометрія у жінок з матковою кровотечею в постменопаузі^{14, 15}. Систематичні огляди запропонували порогове значення 3–4 мм для виключення РЕ та показали, що ймовірність раку знижується до менш ніж 1 %, коли товщина ендометрія менше порогового значення^{14, 16–18}. Проте для жінок, які приймають МГТ або тамоксифен, було запропоновано більш високе порогове значення, незалежно від того, чи мають вони патологічну маткову кровотечу, чи симптоми відсутні^{15, 19}.</p>	Рівень доказовості 2++
<p>Роль УЗД у жінок у пременопаузі обмежується виявленням структурних аномалій, оскільки товщина нормального та ураженого захворюванням ендометрія може бути однаковою в певному діапазоні²⁰. Однак жінкам із СПКЯ та відсутністю кровотеч відміни або аномальної маткової кровотечі потрібно розглянути можливість проведення ТВ УЗД відповідно до настанови RCOG²¹. Проспективне дослідження серед 56 жінок із СПКЯ показало, що в жодній жінки з товщиною ендометрія менше 7 мм не було гіперплазії ендометрія²². У результаті настанови</p>	Рівень доказовості 2+

<p>RCOG підтримують висновок про те, що гіперплазія ендометрія нижче цього порогового значення малоімовірна²¹.</p>	
<p>Гістероскопія з додатковим оцінюванням ендометрія може знадобитися, якщо зберігається аномальна кровотеча або якщо за результатами ТВ УЗД / біопсії ендометрія підозрюються внутрішньоматкові структурні аномалії, такі як поліпи. Невелике когортне дослідження показало, що патологію ендометрія можна пропустити у 10 % випадків навіть у разі взяття зразків ендометрія у стаціонарі²³. Однак для жінок у пременопаузі, які хочуть зберегти фертильність, потрібно якнайменше застосовувати багаторазовий кюретаж ендометрія, щоб знизити частоту виникнення синдрому Ашермана.</p>	<p>Рівень доказовості 2–</p>
<p>Гістероскопія здатна виявити вогнищеві ураження, наприклад поліпи, які можуть бути пропущені під час сліпого взяття зразків ендометрія²⁴. Популяційне поперечне дослідження виявило вогнищеву патологію ендометрія приблизно у 10 % (64/684) жінок, які добровільно погодилися пройти соногістерографію із сольовою контрастною речовиною в межах дослідження; у двох з них було виявлено гіперплазію без атипії²⁵.</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>
<p>Крім того, гістероскопія може використовуватися для полегшення або доповнення біопсії ендометрія, особливо якщо забір зразків неможливий або зразок ендометрія є неінформативним. Спрямовану біопсію можна виконати через робочий канал гістероскопа з безперервним потоком^{24, 26} або наосліп через зовнішню гільзу після вилучення гістероскопа²⁷.</p>	<p>Рівень доказовості 1–</p>
<p>Діагностичну гістероскопію можна проводити в амбулаторних умовах з використанням мініатюрних гістероскопів, без анестезії або жодних вагінальних інструментів²⁸. Точність гістероскопії для діагностики раку й гіперплазії у жінок з аномальною матковою кровотечею оцінювали в системному кількісному аналізі даних, отриманих від 26 346 жінок²⁹. Позитивний результат гістероскопії (позитивне ВП 60,9) збільшував ймовірність раку до 71,8 % з 3,9 % до тесту, тоді як негативний результат гістероскопії (негативне ВП 0,15) знижував ймовірність раку до 0,6 %²⁹. Гістероскопія, що показувала захворювання ендометрія (тобто рак або гіперплазію ендометрія будь-якого типу), збільшувала ймовірність захворювання з 10,6 % до 55,2 % (позитивне ВП 10,4). Негативний або нормальний результат гістероскопії знижував ймовірність захворювання ендометрія з 10,6 % до 2,8 % (негативне ВП 0,24)²⁹. Отже, гістероскопія є більш точною для виявлення захворювань</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>

ендометрія, ніж для їх виключення, і має вищу точність щодо РЕ, ніж щодо гіперплазії ендометрія²⁹.

КТ або МРТ для діагностики гіперплазії ендометрія зазвичай не використовуються. Повідомляється, що передопераційна КТ у жінок з атиповою гіперплазією ендометрія або раком ендометрія I стадії може змінити схему лікування у 4,3 % випадків³⁰. Однак відсутні дослідження, які оцінюють її використання для спостереження за жінками з гіперплазією ендометрія під час консервативного лікування. Це процедура високої вартості, під час якої пацієнтки піддаються дії опромінення, тому її не потрібно рекомендувати у плановому порядку. Дифузійно-зважена МРТ може допомогти у виявленні інвазивного РЕ у жінок, і в майбутньому у неї є потенціал для діагностики гіперплазії та інших уражень ендометрія³¹. Отже, вона може стати корисною технологією для жінок, які перебувають під наглядом через атипову гіперплазію ендометрія, як предиктора злоякісних змін, але необхідні додаткові докази.

Було досліджено кілька біомаркерів, пов'язаних з гіперплазією ендометрія, але поки жоден з них не дає змоги діагностувати захворювання або скласти прогноз досить точно, щоб бути клінічно корисним. У ході систематичного аналізу було оцінено 123 обсерваційні імуногістохімічні дослідження та встановлено, що гомолог фосфатази й тензину (PTEN), можливо, у поєднанні з В-клітинною лімфоною 2 (BCL-2) і BCL-2-подібним білком 4 (BAX), може бути потенційно корисним, але перед використанням необхідні додаткові дослідження³².

Рівень доказовості
2++

Коментар робочої групи: Біопсію ендометрія слід рекомендувати пацієнткам:

1. З аномальними матковими кровотечами

- У постменопаузі - будь-які маткові кровотечі, незалежно від обсягу (включаючи кров'яні виділення або кровомазання). ТВ УЗД органів малого таза для оцінки товщини ендометрія є альтернативою відбору проб ендометрія у відповідним чином відібраних пацієнток. Потовщення ендометрія слід додатково оцінювати за допомогою відбору зразка ендометрія.
- У віці від 45 років до менопаузи - у будь-якої пацієнтки часті кровотечі (інтервал між початком епізодів кровотечі <21 дня), тяжкі або тривалі (> 8 днів). У пацієнток, які мають овуляцію, це включає міжменструальні кровотечі.
- Молодші за 45 років - будь-які АМК у пацієнток із ожирінням. У жінок з нормальною вагою АМК, яка є хронічною і виникає в умовах одного з наступного: хронічна овуляторна дисфункція, гіперестрогенія, неефективне медикаментозне лікування маткової кровотечі або пацієнтки з високим ризиком раку ендометрія (синдром Лінча, синдром Каудена).

· Крім того, слід запідозрити АГ у пацієнток репродуктивного віку, які мають ановуляцію і тривалі періоди аменореї (шість і більше місяців).

2. Результати цитології шийки матки

- Наявність атипичних залозистих клітин ендометрія.
- Наявність атипичних залозистих клітин всіх підкатегорій, крім ендометрія - якщо вік жінки ≥ 35 років або існує ризик раку ендометрія (фактори ризику або симптоми).
- Наявність доброякісних клітин ендометрія у пацієнток віком ≥ 40 років, які також мають АМК або фактори ризику РЕ.

3. Інші показання

- Моніторинг пацієнток з патологією ендометрія (наприклад, гіперплазія ендометрія).
- Скринінг у пацієнток з високим ризиком раку ендометрія (наприклад, синдром Лінча).

(джерело: *Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia*
https://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia?search=%2Fclassification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia&source=search_result&selectedTitle=1~101&usage_type=default&display_rank=1)

Коментар робочої групи: У жінок в пременопаузі з регулярними менструальними циклами оптимальним терміном для діагностичної гістероскопії є фолікулярна фаза менструального циклу. Перед проведенням гістероскопії слід обґрунтовано виключити вагітність.

Деяким жінкам з нерегулярними менструаціями оперативну гістероскопію призначають у будь-який час, але у пацієнток з активною матковою кровотечею може бути порушена адекватна візуалізація.

Профілактика антибіотиками не рекомендується для рутинних гістероскопічних процедур.

(джерело: *ACOG Committee Opinion № 800. The use of hysteroscopy for the diagnosis and treatment of intrauterine pathology. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2020;135:e138–48*).

Коментар робочої групи: При проведенні ТВ УЗД органів малого тазу, доплерометрії та соногістерографії рекомендовано використовувати терміни, визначення та вимірювання для опису сонографічних характеристик ендометрія і внутрішньоматкової патології відповідно до термінології Міжнародної групи з аналізу пухлин ендометрія (*International Endometrial Tumor Analysis group*).

(джерело: *Leone F., Timmerman D., Bourne T., Valentin L., Epstein E., Goldstein S.R., Marret H., Parsons A.K., Gull B., Istre O., Sepulveda W., Ferrazzi E., Van den Bosch T. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35: 103– 112*).

Коментар робочої групи:

- Клінічний підхід до постменопаузальних кровотеч вимагає швидкої та ефективної оцінки для виключення або діагностики раку ендометрія та інтраепітеліальної неоплазії ендометрія.
- ТВ УЗД доцільна для початкової оцінки постменопаузальної кровотечі, якщо на ультразвукових знімках виявляється тонке М-ехо ендометрія (≤ 4 мм), враховуючи, що товщина ендометрія 4 мм або менше має більше ніж 99 % негативного прогностичного значення для раку ендометрія.
- ТВ УЗД є розумною альтернативою взяттю зразків ендометрія, як першого підходу до оцінки жінки в постменопаузі з початковим епізодом кровотечі.
- Трансвагінальна ультрасонографія може бути корисною для сортування жінок, у яких проводили офісний забір зразків ендометрія, але кількість матеріалу виявилася недостатньою для діагностики.
- Якщо адекватно не визначається тонке, чітке М-ехо ендометрія у жінки в постменопаузі з кровотечею, необхідно провести соногістерографію, офісну гістероскопію або забір зразків ендометрія.
- Якщо взяття сліпого зразка не виявляє гіперплазії або раку ендометрія, подальше обстеження, таке як гістероскопія з дилатацією та кюретажем, є обов'язковим при оцінці жінок із постійною або періодичною кровотечею.
- Зміни положення матки (*hyperanteflexio* або *retroflexio uteri*), ожиріння, супутні лейоміома матки, аденоміоз або операції на матці в анамнезі можуть утруднити отримання надійної трансвагінальної ультразвукової оцінки товщини та структури ендометрія.
- Оскільки рідкісні випадки раку ендометрія (особливо типу II папілярний серозний, муцинозний, світлоклітинний) можуть мати товщину ендометрія менше 3 мм, при постійній або періодичній матковій кровотечі слід провести гістологічну оцінку ендометрія незалежно від товщини ендометрія.
- Вимірювання ендометрія більше 4 мм, яке випадково виявляється у пацієнтки в постменопаузі без кровотечі, не потребує регулярного проведення оцінки, хоча індивідуальна оцінка на основі характеристик пацієнтки та факторів ризику є доцільною.

(джерело: ACOG Committee Opinion № 734. The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018;131:e124–9).

Коментар робочої групи: Безсимптомне потовщення ендометрія визначається як ендометрій товщиною понад 5 мм, виявлений на УЗД у жінки в постменопаузі без маткової кровотечі.

1. ТВ УЗД не слід застосовувати для скринінгу на рак ендометрія (II-1E).
2. Забір зразків ендометрія у жінки в постменопаузі без кровотечі не повинен виконуватися у плановому порядку (II-1E).

3. Показання для забору тканини ендометрія при маткових кровотечах у жінок у постменопаузі з товщиною ендометрія більше 4-5 мм не слід екстраполювати на безсимптомних жінок (II-2E).

4. Жінку, яка при проведенні ТВ УЗД з доплерометрією має потовщення ендометрія та інші ознаки, такі як підвищена васкуляризація, неоднорідність ендометрія, наявність рідини зі взвіссю, або товщину ендометрія понад 11 мм, слід направити до гінеколога для подальшого обстеження (II-1A).

5. Рішення щодо подальшого обстеження повинне прийматися в кожному конкретному випадку у безсимптомних жінок із підвищеним потовщенням ендометрія та факторами ризику раку ендометрія, такими як ожиріння, артеріальна гіпертензія та пізня менопауза (II-1B).

6. У безсимптомних жінок, які отримують тамоксифен, не слід проводити планове УЗД для оцінки потовщення ендометрія (II-2E).

7. Не всі жінки в постменопаузі, які мають безсимптомні поліпи ендометрія, потребують хірургічного втручання. Жінкам, у яких виявлено безсимптомні поліпи на УЗД, слід проводити втручання відповідно до розміру поліпа, віку та інших факторів ризику (II-1A)

(джерело: *Wolfman W. Reaffirmed SOGC Clinical Practice Guidelines №249. Asymptomatic Endometrial Thickening. J Obstet Gynaecol Can 2018 May;40 (5): e367-e377.doi.org/10.1016/j.jogc.2018.03.005*)

7. Лікування гіперплазії ендометрія без атипії

Усунення факторів ризику

Важливою є роль лікарів у інформуванні пацієток щодо взаємозв'язку між ожирінням та гіперплазією / раком ендометрія й заохоченні їх до зниження ваги^{18, 19}. Насправді корекція даного патологічного стану є невід'ємною частиною лікування пацієток з гіперплазією ендометрія²⁰.

7.1 Початкове лікування гіперплазії без атипії

Green-top № 67 RCOG / BSGE 2016

Жінок необхідно попереджати про те, що ризик прогресування гіперплазії ендометрія без атипії до раку ендометрія становить менше ніж 5 % протягом 20 років, а також про те, що у більшості випадків гіперплазія ендометрія без атипії регресує без жодних втручань під час подальшого спостереження.	В
Зворотні фактори ризику, такі як ожиріння й використання МГТ, потрібно за можливості виявити та усунути.	<input checked="" type="checkbox"/>
Щоб переконатися в тому, що захворювання регресує, достатньо лише подальшого спостереження з регулярною біопсією ендометрія, особливо якщо виявлені фактори ризику вдається усунути. Однак жінкам необхідно також повідомити про те, що лікування прогестагенами дає змогу досягнути	С

кращих показників регресу захворювання, ніж просто спостереження.	
Лікування прогестагенами показано жінкам, у яких не спостерігається регресу після простого спостереження, а також жінкам з аномальною матковою кровотечею.	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>У двох когортних дослідженнях і дослідженні типу «випадок — контроль» описували природний перебіг гіперплазії без атипії та ризик її переродження в рак^{2, 33, 34}. Дослідження з подальшим спостереженням тривалістю 20 років показало, що серед жінок з гіперплазією без атипії (за старою класифікацією — жінок з простою або комплексною гіперплазією) сукупний довгостроковий ризик переродження в рак становить менше ніж 5 %³³. У більш ранньому дослідженні із середньою тривалістю спостереження 13,4 роки було виявлено, що переродження в рак відбулося в 1/93 (1 %) жінок з простою гіперплазією проти 1/29 (3 %) жінок з комплексною гіперплазією². Дослідження типу «випадок — контроль», присвячене гіперплазії ендометрія, виявило значне збільшення ризику переродження в РЕ у жінок з комплексною гіперплазією проти підбраної контрольної групи з порушеним проліферативним ендометрієм (співвідношення частоти 2.8, 95 % ДІ 1–7,9), а у жінок з простою гіперплазією такої тенденції не спостерігали (співвідношення частоти 2.0, 95 % ДІ 0,9–4,5)³⁴.</p> <p>Гіперплазія без атипії часто регресує спонтанно. У двох когортних дослідженнях спостерігали за жінками з діагнозом «гіперплазія ендометрія», які не отримували лікування.</p> <p>Перше дослідження було багатоцентровим проспективним дослідженням, у якому за 35 жінками з простою гіперплазією та чотирма пацієнтками з комплексною гіперплазією спостерігали протягом 24 тижнів без будь-якого лікування. Зразки ендометрія в них брали на 4, 8, 12 і 24 тижні спостереження³⁵. Через 24 тижні спостереження у групі жінок з простою гіперплазією регрес до нормального ендометрія стався у 74 % пацієток (26/35), водночас 17 % (6/35) мали персистенцію гіперплазії та у 9 % (3/35) жінок спостерігалось прогресування до атипової гіперплазії³⁵. У групі жінок з комплексною гіперплазією через 24 тижні регрес до нормального стану ендометрія спостерігався у 75 % (3/4) пацієток, а в однієї жінки була персистенція комплексної гіперплазії³⁵.</p>	Рівень доказовості 2++

<p>Друге дослідження було ретроспективним когортним дослідженням, у якому спостерігали за 93 жінками з простою гіперплазією та 24 пацієнтками з комплексною гіперплазією, які не отримували лікування протягом 12 років. Регрес до нормального стану ендометрія стався у 81 % (74/93) жінок з простою гіперплазією, водночас 18 % (17/93) мали персистенцію захворювання, а у 1 % (1/93) пацієнток спостерігалася прогресування до PE². У 79 % (19/24) жінок комплексна гіперплазія регресувала до нормального ендометрія, а у решти 21 % (5/24) - спостерігалася персистенція комплексної гіперплазії².</p>	<p>Рівень доказовості 2+</p>
<p>Є кілька зворотних факторів ризику виникнення гіперплазії ендометрія. Прогресування гіперплазії ендометрія без атипії до раку відбувається повільно, що створює так зване «вікно можливостей» для усунення цих факторів. Ожиріння є основним фактором ризику, тому жінкам необхідно рекомендувати позбутися надмірної ваги, однак наразі немає стратегії схуднення з доведеною ефективністю, і вплив таких стратегій на прогресування або рецидиви під час подальшого спостереження невідомий.</p>	
<p>Обсерваційні дослідження показали, що до 10 % жінок з морбідним ожирінням можуть мати безсимптомну гіперплазію ендометрія, а бариатрична операція може знизити цей ризик³⁶⁻³⁸. У іншому обсерваційному дослідженні встановили прийнятність направлення жінок на бариатричну операцію: онкогінекологи рекомендували такі операції 106 жінкам. Понад 90 % пацієнток охоче обговорювали способи втрати ваги; приблизно половина з них погодилися на бариатричну консультацію або операцію³⁹.</p>	<p>Рівень доказовості 2–</p>
<p>Лікарі мають зібрати детальний анамнез будь-якого використання екзогенних гормонів, як з рецептурними препаратами МГТ, так і препаратами, що відпускаються без рецепта, які можуть містити високоактивні естрогени. Клініцисти мають знати, що безрецептурні естрогени наявні у різних формах⁴⁰.</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>
<p>Необхідно переглянути показання й схему застосування комбінованої МГТ, особливо з погляду на співвідношення доз естрогену і прогестагену, а також способів введення цих гормонів. Для індукції регресу гіперплазії ендометрія без атипії часто вистачає корекції схеми комбінованої МГТ. Це особливо важливо для жінок у постменопаузі, тому що вони мають більш високий ризик розвитку гіперплазії ендометрія й раку через екстраваріальну естрогенну стимуляцію без протидії прогестерону.</p>	
<p>Схему лікування тамоксифеном необхідно час від часу переглядати разом з онкологом жінки.</p>	

<p>Ановуляторні цикли є частою причиною гіперплазії ендометрія у жінок із СПКЯ або в перименопаузі; у них регрес до нормального стану зазвичай відбувається з відновленням овуляції (при СПКЯ) або з досягненням менопаузи (жінки в перименопаузі)⁴¹. Додаткові рекомендації щодо СПКЯ див. у настановах Green-top № 33 RCOG.²¹</p>	<p>Рівень доказовості 2–</p>
<p>Багато жінок з гіперплазією ендометрія без атипії можуть мати кровотечу в постменопаузі. Цілком ймовірно, що їм буде призначено УЗД органів малого таза. В іншому випадку його необхідно виконати для виключення можливості існування естроген-секретуючої гранульозноклітинної пухлини яєчника. Якщо на УЗД органів малого таза виявлено кісту яєчника, то відповідно до рекомендацій RCOG необхідно взяти кров на онкомаркери яєчників^{42,43}. У разі відсутності інших встановлених факторів ризику гіперплазії ендометрія за підозри на гранульозноклітинну пухлину можна розглянути аналіз для визначення рівня сироваткового інгібіну В разом з рівнем естрадіолу^{44, 45}.</p> <p>Лікування прогестагеном, вочевидь, має більш високі показники регресу (89–96 %) ⁴⁶ у порівнянні з простим спостереженням (74,2–81 %) ^{2,35}, та може знижувати ризик переродження в рак⁴, а також потребу в гістеректомії⁴⁷. Однак ці результати отримано на основі невеликих обсерваційних досліджень з різною повнотою й тривалістю спостереження^{2, 35, 46}.</p>	<p>Рівень доказовості 2+</p>
<p>Жодних досліджень, які порівнювали б медикаментозне лікування з простим спостереженням за жінками з гіперплазією ендометрія без атипії, виявлено не було. Враховуючи високу частоту самостійного регресу й нечасте прогресування до більш тяжкого захворювання, залишається питання доцільності застосування медикаментозного лікування для усіх жінок.</p>	
<p>У багатьох жінок гіперплазію ендометрія діагностують під час обстеження щодо АМК. Отже, може знадобитися симптоматичне лікування. Через ризик переродження захворювання в РЕ жінкам, які не досягають регресу під час простого спостереження, необхідно призначати лікування для індукції регресу й спостерігати за ними. Очікується, що просте спостереження не дасть результату, якщо немає встановленого зворотного фактора ризику, який призводить до гіперплазії ендометрія, але доказів для цього недостатньо.</p>	

Коментар робочої групи: Оліго- або аменорея у жінок із СПКЯ можуть обумовити схильність до гіперплазії ендометрія і в подальшому - раку. Належною практикою є рекомендувати лікування прогестагенами, щоб викликати кровотечу відміни принаймні кожні 3-4 місяці [✓].

Трансвагінальне УЗД слід проводити при відсутності кровотечі відміни або АМК. При СПКЯ товщина ендометрія менше 7 мм навряд чи є гіперплазією [С]. Потовщення ендометрія або поліп ендометрія потребують біопсії ендометрія та / або гістероскопії [✓].

Відомо, що оліго- та аменорея при наявності пременопаузального рівня естрогену може призвести до гіперплазії ендометрія та раку. Є середньої якості дані, що підтверджують висновок, що жінки із СПКЯ мають у 2,89 рази (95% ДІ 1,52–5,48) підвищений ризик раку ендометрія. У жінок із СПКЯ інтервали між менструаціями більше 3-х місяців (що відповідає менш ніж чотирьом менструаціям щороку) можуть бути пов'язані з гіперплазією ендометрія. Регулярну індукцію кровотечі відміни - циклічними гестагенами протягом принаймні 12 днів, комбінованими оральними контрацептивами або захист ендометрія, отриманий в результаті впливу гестагенів такими пристроями, як ЛНГ-ВМС - було б доцільно застосовувати у жінок з олігоменореєю із СПКЯ як частину належної клінічної практики, але найбільш ефективний режим невідомий через відсутність РҚД. Проспективне дослідження 56 жінок із СПКЯ і аменореєю, яким проводили ТВ УЗД для оцінки товщини ендометрія, показало, що товщина ендометрія позитивно корелювала з гіперплазією ендометрія; не було випадків гіперплазії ендометрія, якщо товщина ендометрія була меншою ніж 7 мм. McCormick та ін. виявили, що порівняно з 7 мм, більш висока межа у 9 мм у пацієнток із СПКЯ мала порівняльну чутливість (100 %), негативне прогностичне значення (100 %) та позитивне прогностичне значення (50 %), але вищу специфічність (56 %); на кожні 1 мм збільшення товщини ендометрія відношення шансів гіперплазії збільшувалося на 1,48 (95% ДІ 1,04–2,10).

(джерело: Green-top Guideline № 33 Long-term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome, 2014

https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_33.pdf

7.2 Лікування першої лінії при гіперплазії без атипії

Guideline № 390, GOC/SOGC, 2019

Варіанти медикаментозного лікування

Наявна достатня кількість літератури, що підтверджує ефективність пероральних прогестинів і внутрішньоматкової системи, що вивільняє левоноргестрел, під час лікування жінок у пременопаузі й постменопаузі з неатиповою гіперплазією ендометрія. У двох мета-аналізах, що охопили загалом 8 РҚД, було зареєстровано показники регресу захворювання для гіперплазії ендометрія без атипії від 67 до 72 % і від 81 до 94 % для осіб, що отримували лікування пероральними прогестинами та ЛНГ-ВМС відповідно²⁴⁻³¹. Ін'єкційний медроксипрогестерон також можна розглядати як альтернативу ЛНГ-ВМС, до того ж показник регресу через 6 місяців досягає 92 %³². Ефективність і

сприятливий профіль побічних ефектів ЛНГ-ВМС роблять її методом вибору для пацієнок з гіперплазією ендометрія без атипії.

Інгібітори ароматази також ефективний варіант лікування пацієнок з гіперплазією ендометрія без атипії. У нещодавно проведеному РКД летрозол виявив ефективність, порівняну з мегестролу ацетатом, а також сприятливий профіль побічних ефектів. Ці препарати можна використовувати у жінок у пре- та у постменопаузі.

У **Таблиці 3** наведено огляд прогестинів, які використовуються під час консервативного лікування гіперплазії ендометрія.

Таблиця 3.

Прогестини, що використовуються під час консервативного лікування гіперплазії ендометрія

	Прогестин		Звичайні дози
Медроксипрогестерону ацетат	Перорально безперервно	Високі дози	100–200 мг/добу
		Низькі дози	2,5–20 мг/добу
	Перорально циклічно		10–20 мг/добу по 10–12 діб/цикл
	Ін'єкційно		150 мг кожні 90 діб
Мегестролу ацетат	Високі дози		80–320 мг/добу
	Низькі дози		40 мг/добу
Норетіндрону ацетат	Перорально безперервно		5–15 мг/добу
	Перорально циклічно		15 мг/добу по 10–12 діб/цикл
Прогестерон			100–300 мг/добу
ЛНГ-ВМС			20 мкг/добу

Green-top № 67 RCOG / BSGE 2016

Для досягнення регресу гіперплазії ендометрія без атипії ефективні, як безперервний прийом пероральних прогестагенів, так і місцеві внутрішньоматкові прогестагени (внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел).	А
ЛНГ-ВМС має бути лікуванням першої лінії, тому що забезпечує кращі показники регресу захворювання, має більш сприятливий профіль кровотечі та менше побічних ефектів у порівнянні з пероральними прогестагенами.	А
Жінкам, які відмовляються від ЛНГ-ВМС, необхідно безперервно застосовувати прогестагени (медроксипрогестерон 10–20 мг/добу або норетистерон 10–15 мг/добу).	В
Циклічні прогестагени не потрібно використовувати, тому що вони менш ефективні для індукції регресу гіперплазії ендометрія без атипії у порівнянні з безперервним пероральним прийомом прогестагенів або ЛНГ-ВМС.	А
Прогестагени рекомендовані для лікування гіперплазії ендометрія, тому що вони змінюють проліферативну дію естрогену на ендометрій. Спочатку лікування прогестагенами обмежувалося пероральними прогестагенами, зокрема такими як норетистерон, медроксипрогестерону ацетат і мегестролу ацетат.	
Пероральні прогестагени можуть спричиняти серйозні побічні ефекти, а норетистерон у високих дозах має такі ж протипоказання, як і комбіновані пероральні контрацептиви ⁴⁸ . Останнім часом для цього успішно застосовують внутрішньоматкову доставку прогестагенів за допомогою ЛНГ-ВМС ⁴⁶ . Внутрішньоматкове вивільнення левоноргестрелу зводить до мінімуму системну абсорбцію гормону та сприяє дотриманню режиму лікування завдяки зменшенню побічних ефектів. ЛНГ-ВМС забезпечує більш високу концентрацію левоноргестрелу на рівні ендометрія проти пероральних прогестагенів ⁴⁹ .	Рівень доказовості 4

<p>У жінок репродуктивного віку ЛНГ-ВМС також може забезпечити ефективну контрацепцію; рекомендується як лікування першої лінії при тяжких менструальних кровотечах⁵⁰. Застосування ЛНГ-ВМС і пероральних прогестагенів порівнювали в семи РКД загалом за участю 766 жінок; ризик систематичної помилки - помірний⁵¹⁻⁵⁷. Доступні дані РКД підсумовано в мета-аналізі, який показав, що у жінок, яким встановили ЛНГ-ВМС, регрес наставав частіше, ніж у тих, які застосовували пероральні прогестагени, після 3 місяців лікування (ВШ 2,30, 95 % ДІ 1,39–3,82), 6 місяців (ВШ 3,16, 95 % ДІ 1,84–5,45), 12 місяців (ВШ 5,73, 95 % ДІ 2,67–12,33) і 24 місяців лікування (ВШ 7,46, 95 % ДІ 2,55–21,78). Жінки, яким встановили ЛНГ-ВМС у порівнянні з тими, що приймали пероральні прогестагени, рідше потребували гістеректомії під час подальшого спостереження (ВШ 0,26, 95 % ДІ 0,15–0,45). Різниці в частоті АМК у двох групах не виявлено (ВШ 1,12, 95 % ДІ 0,54–2,32)⁵⁸.</p>	Рівень доказовості 1+
<p>Було виявлено лише одне РКД, у якому порівнювалися різні типи, дози та схеми перорального прийому прогестагенів. У цьому дослідженні порівнювали ефективність трьох різних 10-денних циклічних прогестагенів під час застосування протягом 3-х місяців для лікування простої гіперплазії без атипії. Частота регресу захворювання була схожою під час застосування усіх препаратів: 60 % (18/30) для медроксипрогестерону (10 мг/добу), 44 % (11/25) для лінестренолу (15 мг/добу) і 59 % (16/27) для норетистерону (15 мг/добу)⁵⁵.</p>	Рівень доказовості 1–
<p>Мета-аналіз семи РКД і 24 неконтрольованих обсерваційних досліджень показав, що найбільш часто використовуваними прогестагенами були медроксипрогестерон (діапазон доз 10–20 мг/добу) і норетистерон (діапазон доз 10–15 мг/добу)^{46, 57}.</p>	Рівень доказовості 1+

7.3 Тривалість лікування та подальшого спостереження при гіперплазії без атипії

<p>Для досягнення гістологічного регресу гіперплазії ендометрія без атипії лікування пероральними прогестагенами або ЛНГ-ВМС має тривати щонайменше 6 місяців.</p>	В
---	---

<p>Якщо жінка добре переносить ЛНГ-ВМС та не планує вагітності, потрібно рекомендувати їй залишити ЛНГ-ВМС на термін до 5 років, тому що це знижує ризик рецидиву, особливо якщо це полегшує симптоми аномальної маткової кровотечі.</p>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>Після діагностики гіперплазії без атипії рекомендується спостереження за станом ендометрія, що передбачає біопсію ендометрія в амбулаторних умовах.</p>	C
<p>Спостереження за станом ендометрія має проводитися щонайменше кожні 6 місяців, хоча графік обстежень має бути індивідуальним та враховувати зміни у клінічному стані жінки. Перед випискою необхідно отримати не менше двох негативних результатів біопсії посліпль з інтервалом у 6 місяців.</p>	D
<p>Якщо після завершення лікування відновляться АМК, жінкам потрібно порадиити звернутися до лікаря, оскільки це може вказувати на рецидив захворювання.</p>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>Жінкам з високим ризиком рецидиву, зокрема пацієнткам з ІМТ 35 кг/м² або вище чи жінкам, що приймають пероральні прогестагени, рекомендовано проводити біопсію ендометрія кожні 6 місяців. Після отримання двох негативних результатів біопсії ендометрія посліпль потрібно розглянути можливість довгострокового подальшого спостереження зі щорічною біопсією ендометрія.</p>	D
<p>У разі збільшення тривалості лікування з 3 до 6 місяців спостерігалася вища частота регресу. В одному рандомізованому дослідженні, у якому жінки застосовували ЛНГ-ВМС або постійно приймали медроксипрогестерон перорально, повідомляли про залежність частоти гістологічного регресу гіперплазії ендометрія без атипії від тривалості терапії. У разі збільшення тривалості терапії з 3 до 6 місяців частота регресу покращилася для ЛНГ-ВМС з 84 до 100 % і для перорального медроксипрогестерону з 50 до 64 %⁵³.</p>	Рівень доказовості 1–
<p>В одному дослідженні жінок рандомізували для застосування ЛНГ-ВМС або двох схем перорального прийому прогестагенів протягом 6 місяців. ЛНГ-ВМС було видалено через 6 місяців. Автори виявили, що рецидиви були поширеним явищем (33 %) та не розрізнялися за частотою між трьома групами⁵⁶.</p>	Рівень доказовості 1+

<p>Мета-аналіз 11 обсерваційних неконтрольованих досліджень показав, що пероральні прогестагени, зазвичай, застосовувалися впродовж 3–6 місяців, тоді як ЛНГ-ВМС, зазвичай, встановлювалася на довший термін – до 5 років⁴⁶.</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>
<p>Два довгострокових проспективних когортних дослідження надають інформацію про тривалість спостереження й частоту рецидивів після досягнення регресу гіперплазії ендометрія^{59, 60}. У найбільшій когорті рецидив комплексної гіперплазії ендометрія після початкового регресу стався у 12,7 % (18/142) жінок, яким встановлено ЛНГ-ВМС, проти 28,3 % (17/60) жінок, які отримували пероральні прогестагени (ВР 0,37, 95 % ДІ 0,18–0,73)⁵⁹. Жінок з тієї ж когорти було стратифіковано відповідно до їхнього ІМТ. Серед жінок, яким було встановлено ЛНГ-ВМС, лише 3 % жінок з ІМТ нижче 35 кг/м² мали рецидив під час подальшого спостереження проти 33 % жінок з ІМТ 35 кг/м² або вище протягом медіанного періоду спостереження 67 місяців (ВР 5,51, 95 % ДІ 1,05–28,87). Навпаки, у жінок, які отримували пероральні прогестагени, ІМТ не вважався предиктором рецидиву.</p> <p>Інше обсерваційне дослідження серед жінок, яким було встановлено ЛНГ-ВМС, показало, що 26 % (9/34) жінок перенесли гістеректомію після виявлення регресу гіперпластичного процесу. Більш ніж у половини (5/9) цих жінок були ознаки рецидиву гіперплазії на останньому зразку гістеректомії. Автори рекомендували періодичний забір зразків ендометрія протягом принаймні 2 років після припинення лікування⁶⁰. Оптимальний графік клінічного спостереження не визначений через обмежений обсяг опублікованих даних, але доступні обсерваційні дослідження свідчать про доцільність проведення біопсії ендометрія кожні 6 місяців, а для підтвердження регресу захворювання до нормального стану потрібно отримати щонайменше два негативних результати біопсії^{59, 60}. Для жінок з підвищеним ризиком рецидиву, персистенції або прогресування захворювання, наприклад у жінок з ІМТ 35 кг/м² або вище, або для тих, що отримують короткі курси пероральних прогестагенів, потрібно розглянути можливість проведення біопсії з інтервалом 6 місяців протягом принаймні 2 років, а потім необхідно проводити довгострокове спостереження щорічно.</p>	<p>Рівень доказовості 2+</p>

<p>З огляду на ризик рецидиву гіперплазії ендометрія, доцільно продовжити лікування ЛНГ-ВМС (незважаючи на регрес гіперплазії). У разі відсутності побічних ефектів остаточне рішення щодо продовження лікування або видалення пристрою потрібно ухвалювати після обговорення з жінкою та відповідно до її побажань. Якщо пацієнтка добре переносить ЛНГ-ВМС та не планує вагітніти, необхідно рекомендувати їй залишити ЛНГ-ВМС на термін до 5 років, особливо якщо це полегшує симптоми АМК. Наявні дані рандомізованих досліджень щодо пероральних прогестагенів свідчать про те, що терапія тривалістю 6 місяців ефективніша за трьохмісячну терапію, але порівняльні дані щодо більш тривалої терапії відсутні⁵³. Відсутні дані щодо більш тривалих курсів постійного перорального прийому прогестагенів понад 6 місяців для підтримки ремісії захворювання. Припинення прийому пероральних прогестагенів після 3–6 місяців терапії виявилось досить поширеною практикою^{46,59}. Це може бути пов'язано з побоюваннями через потенційні побічні ефекти, що виникають у разі тривалого перорального застосування високих доз прогестагенів, а також з проблемами дотримання режиму лікування. Не рекомендовано у загальній практиці застосування більш тривалих схем перорального прийому через відсутність даних щодо безпечності та ефективності. Пацієнткам, у яких після закінчення лікування спостерігаються АМК, необхідно порадити звернутись за додатковою консультацією до лікаря, тому що це може означати рецидив.</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>
<p>Отже, дані рандомізованих досліджень свідчать про те, що лікування прогестагенами має тривати принаймні 6 місяців. Якщо гіперплазія ендометрія зберігається впродовж 12 місяців, незважаючи на лікування, є високий ризик розвитку раку, а ймовірність регресу захворювання низька, тому рекомендується гістеректомія. Дані спостережень показують, що ІМТ 35 кг/м² або вище чи лікування гіперплазії ендометрія без атипії пероральними прогестагенами пов'язані з більш високим ризиком рецидиву. Може знадобитися довгострокове спостереження. Для жінок із цієї групи високого ризику можна розглянути доцільність проведення щорічної біопсії ендометрія, але графік подальшого спостереження повинен бути індивідуальним. Необхідно враховувати вихідний ризик раку, супутні захворювання, наявність АМК і факторів лікування, таких як відповідь, переносимість та дотримання режиму терапії, а також побажання пацієнтки.</p>	

7.4 Доцільність хірургічного лікування у жінок з гіперплазією ендометрія без атипії

<p>У разі гіперплазії без атипії не потрібно розглядати гістеректомію як терапію першої лінії, тому що терапія прогестагенами забезпечує гістологічну та симптоматичну ремісію у більшості жінок і дає змогу уникнути ускладнень, пов'язаних із серйозним хірургічним втручанням.</p>	C
<p>Гістеректомія показана жінкам, які не бажають зберегти фертильність, якщо:</p> <ul style="list-style-type: none"> (I) під час подальшого спостереження відбувається прогресування до атипової гіперплазії; (II) гістологічний регрес гіперплазії відсутній (незважаючи на 12 місяців лікування); (III) після завершення терапії прогестагенами спостерігається рецидив гіперплазії ендометрія; (IV) зберігаються симптоми маткової кровотечі; (V) жінка відмовляється проходити обстеження ендометрія або дотримуватися режиму лікування. 	C
<p>Жінкам у постменопаузі, які потребують хірургічного лікування гіперплазії ендометрія без атипії, необхідно запропонувати двобічну сальпінгофоректомію разом з тотальною гістеректомією.</p>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>Для жінок у пременопаузі рішення про видалення яєчників має бути індивідуальним; проте потрібно розглянути доцільність двобічної сальпінгоектомії, тому що це може знизити ризик злоякісного новоутворення яєчників у майбутньому.</p>	D
<p>У разі виконання тотальної гістеректомії перевага надається лапароскопічному методу, а не абдомінальному, тому що після лапароскопічної операції пацієнтки швидше виписуються з лікарні, відчувають менше болю та в цілому скоріше відновлюються.</p>	B
<p>Абляція ендометрія не рекомендується для лікування гіперплазії ендометрія, тому що неможливо забезпечити повне та стійке руйнування ендометрія, а утворення внутрішньоматкових синехій може стати перешкодою для майбутніх гістологічних досліджень ендометрія.</p>	D
<p>У більшості жінок після лікування прогестагенами спостерігається регрес гіперплазії ендометрія без атипії⁴⁶. Однак у деяких випадках виявляють персистенцію або рецидив захворювання під час</p>	Рівень доказовості 2+

подальшого спостереження. Наразі недостатньо даних щодо оптимального способу лікування таких жінок. У проспективному когортному дослідженні спостерігали за жінками, яким було встановлено ЛНГ-ВМС через комплексну гіперплазію⁴⁷. Гістеректомію було запропоновано 16 жінкам з комплексною гіперплазією, які не досягли регресу у цьому дослідженні. Операцію було виконано в 13 з них; у 23,1 % (3/13) цих жінок було діагностовано РЕ⁴⁷. Отже, дані цієї когорти вказують на те, що в разі відсутності регресу гіперплазії ендометрія після 12 місяців лікування прогестагенами є високий ризик РЕ, тому гістеректомія виправдана⁶¹. Невелике збільшення загальної частоти регресу гіперплазії ендометрія, що спостерігається в зазначеній вище когорті після 12 місяців лікування, необхідно зважити з урахуванням ризику гістологічної помилки (невиявлення патології) і, відповідно, РЕ. Хоча в цьому дослідженні 39 з 68 (57 %) рефрактерних жінок згодом все ж вдалося досягти регресу захворювання в проміжку між 12 і 24 місяцем, рішення щодо продовження застосування ЛНГ-ВМС після 12 місяців потрібно ухвалювати лише після ретельного аналізу та обговорення з пацієнткою ризиків і переваг тривалого медикаментозного лікування проти гістеректомії⁴⁷. У таких випадках рекомендується отримати висновок багатопрофільної комісії.

У тому ж когортному дослідженні за участю 219 жінок переважно з комплексною гіперплазією ендометрія (202/219), які застосовували ЛНГ-ВМС або пероральні прогестагени, у 19 % (41/219) після початкового регресу захворювання стався рецидив. Рецидиви виникали частіше в разі перорального прийому прогестагенів, ніж у разі застосування ЛНГ-ВМС (30 % проти 14 %; ВШ 0,34, 95 % ДІ 0,17–0,7, $P = 0,005$). Серед 41 жінки з рецидивом лише 17 перенесли гістеректомію, а у двох було діагностовано рак (11,7 %) ⁶¹. Одній жінці спочатку було діагностовано комплексну гіперплазію ендометрія та встановлено ЛНГ-ВМС, після чого в неї розвинувся ендометріоїдний рак із супутньою гранульозноклітинною пухлиною яєчника, а в іншій жінки, у якої розвинувся рак, спочатку було діагностовано атипичну гіперплазію ендометрія⁶¹. Ці дані додатково підкреслюють значний ризик існування раку ендометрія в разі персистенції або рецидиву гіперплазії ендометрія без атипії, тому за цих обставин необхідно рекомендувати тотальну гістеректомію.

Рівень
доказовості
2+

Гістеректомію, як терапію першої лінії, потрібно також розглянути для жінок з діагнозом «гіперплазія ендометрія без атипії», у яких спостерігається патологічна кровотеча або які не готові проводити спостереження за станом ендометрія. Крім того, гістеректомія може бути показана жінкам, які не бажають отримувати

гормональну терапію або не можуть, якщо є побоювання через дотримання режиму лікування чи спостереження. Однак ці показання необхідно розглядати в контексті вихідного ризику раку, супутніх захворювань та побажань пацієнок. Жінкам, у яких гіперплазія ендометрія без атипії не регресує під час лікування прогестагенами, потрібно проводити гістеректомію.

<p>Чинний стандарт хірургічного лікування у разі гіперплазії ендометрія без атипії полягає у виконанні тотальної гістеректомії з ДСО для жінок у постменопаузі. Для жінок у пременопаузі рішення щодо видалення яєчників залежить від побажань пацієнтки та факторів ризику злоякісних новоутворень. Однак можна розглянути можливість двобічної сальпінгоектомії зі збереженням яєчників, оскільки це може знизити ризик розвитку злоякісного новоутворення яєчників у жінки в майбутньому⁶². Необхідно уникати супрацервікальної гістеректомії, щоб усунути всі передракові захворювання⁶³.</p>	<p>Рівень доказовості 4</p>
<p>Ми не виявили жодних конкретних доказів, які оцінюють різні способи виконання гістеректомії у разі гіперплазії без атипії. Проте є докази того, що лапароскопічний доступ може мати переваги над абдомінальним для жінок з атиповою гіперплазією або раком ендометрія I стадії (див. розділ 8.1), тому що після лапароскопічної операції пацієнтки швидше виписуються з лікарні, відчувають менше болю та в цілому скоріше відновлюються⁶⁴.</p>	<p>Рівень доказовості 1+</p>
<p>Абляція ендометрія використовувалася як альтернативний метод хірургічного лікування гіперплазії ендометрія без атипії, а також показала свою ефективність у зменшенні втрати крові під час надмірних менструацій⁶⁴⁻⁶⁶. В одному РКД жінок з гіперплазією ендометрія без атипії (n = 34) було рандомізовано для застосування термічної балонної абляції або терапії прогестагенами. У групі термічної балонної абляції 24 % (4/17) пацієнок не досягли регресу, тоді як у групі перорального прийому прогестагену цей показник склав 35 % (6/17)⁶⁷. Проте, неможливо гарантувати повне руйнування ендометрія; може відбутися регенерація видаленої тканини ендометрія⁶⁸. Подальше обстеження ендометрія за допомогою гістероскопії або біопсії може бути ускладнено через внутрішньоматкові синехії. Отже, широке застосування цього методу не рекомендується.</p>	<p>Рівень доказовості 1-</p>

8. Лікування атипової гіперплазії ендометрія

8.1 Початкове лікування атипової гіперплазії

Через ризик утворення злоякісних новоутворень або прогресування до раку жінкам з атиповою гіперплазією необхідно провести тотальну гістеректомію.	В
У разі виконання тотальної гістеректомії перевага надається лапароскопічному методу, а не абдомінальному, тому що після лапароскопічної операції пацієнтки швидше виписуються з лікарні, відчувають менше болю та в цілому скоріше відновлюються.	В
Аналіз заморожених зрізів ендометрія під час операції або рутинна лімфаденектомія не доцільні.	С
Жінкам у постменопаузі з атиповою гіперплазією необхідно запропонувати двобічну сальпінгофоректомію разом з тотальною гістеректомією.	<input checked="" type="checkbox"/>
Для жінок у пременопаузі рішення щодо видалення яєчників має бути індивідуальним; проте необхідно розглянути доцільність двобічної сальпінгоектомії, тому що це може знизити ризик злоякісного новоутворення яєчників у майбутньому.	D
Абляція ендометрія не рекомендується, тому що неможливо забезпечити повне та стійке руйнування ендометрія, а утворення внутрішньоматкових синехій може стати перешкодою для майбутніх гістологічних досліджень ендометрія.	С
Ризик розвитку раку ендометрія найбільш високий при атиповій гіперплазії. Дослідження типу «випадок — контроль», проведене в когорті із 7947 жінок з діагнозом «атипова гіперплазія», показало, що сукупний ризик раку через 4 роки склав 8 % (95 % ДІ 1,31–14,6), причому він збільшився до 12,4 % (95 % ДІ 3,0–20,8) через 9 років і до 27,5 % (95 % ДІ 8,6–42,5) через 19 років³³. У разі атипової гіперплазії частота розвитку супутнього РЕ становить до 43 % у жінок, які перенесли гістеректомію⁶⁹.	Рівень доказовості 2++

<p>Не було виявлено досліджень, у яких порівнювали б хірургічне лікування зі збереженням фертильності у жінок з атиповою гіперплазією. Через ризик злякисного новоутворення або прогресування до раку рекомендується тотальна гістеректомія. За необхідності обраний метод гістеректомії має дати змогу оцінити подальше захворювання. Методи хірургічного мінідоступу дійсно дають змогу проводити стадіювання. Є деякі свідчення того, що вони корисні, коли виконуються висококваліфікованими хірургами. Рандомізоване дослідження для порівняння тотальної лапароскопічної гістеректомії з тотальною абдомінальною гістеректомією через серединний розріз було проведено у Нідерландах за участю 283 жінок з раком ендометрія I стадії або атиповою гіперплазією⁶⁴. Не було різниці у кількості серйозних ускладнень між лапароскопічним та абдомінальним доступом. Проте, лапароскопічна гістеректомія була кращою з точки зору більш короткого перебування у лікарні, зменшення болю та швидкого відновлення повсякденної активності⁶⁴.</p>	<p>Рівень доказовості 1+</p>
<p>Через ризик поширення злякисних новоутворень необхідно уникати морцеляції матки. Виконувати супрацервікальну гістеректомію протипоказано⁶³.</p>	<p>Рівень доказовості 4</p>
<p>Інтраопераційний аналіз заморожених зразків ендометрія не є надійним показником остаточної патології у жінок з передопераційним діагнозом «атипова гіперплазія». Indermaur із співавторами виконали ретроспективний огляд лабораторного дослідження заморожених та остаточної зразків жінок з передопераційним діагнозом «атипова гіперплазія». У 61 % (15/23) випадків результати лабораторних досліджень заморожених і остаточної досліджень не збігалися⁷⁰. У 8 з 14 жінок (57 %), у яких спочатку було діагностовано атипову гіперплазію на замороженому зрізі, остаточної аналіз показав PE⁷⁰.</p>	<p>Рівень доказовості 2+</p>
<p>У разі атипової гіперплазії не потрібно широко застосовувати лімфаденектомію, тому що це може призвести до зайвого хірургічного ризику для більшості жінок. Хоча під час гістеректомії PE було зареєстровано у 43 % випадків, але це зазвичай був рак на ранній стадії з низьким ризиком лімфоваскулярного захворювання⁶⁹.</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>
<p>Крім того, два рандомізовані дослідження не показали позитивного ефекту від широкого застосування лімфаденектомії у разі PE на ранній стадії^{71, 72}.</p>	<p>Рівень доказовості 1+</p>

У разі ризику злякисного новоутворення ДСО необхідно виконувати усім жінкам у пери- та постменопаузі, які перенесли гістеректомію через атипичну гіперплазію.	
Однак дані щодо жінок у пременопаузі, у яких діагностовано АГ, менш однозначні, а ризики хірургічної менопаузи необхідно зважити з урахуванням ризику діагностованого раку та необхідності подальшої операції з видалення яєчників. Дослідження здоров'я медсестер (The Nurses' Health Study) показало, що ДСО пов'язана з підвищеною смертністю у жінок віком до 50 років, які перенесли гістеректомію через доброякісне захворювання ⁷³ . Для жінок у пременопаузі, які перенесли гістеректомію та ДСО через гіперплазію ендометрія, необхідно розглянути можливість застосування МГТ естрогенами у разі відсутності протипоказань до неї до досягнення віку природної менопаузи, щоб мінімізувати ризики хірургічної менопаузи. Ці міркування необхідно обговорити з пацієнткою.	Рівень доказовості 2++
Також повідомлялося щодо абляції та резекції ендометрія, як альтернативу гістеректомії, хоча неможливо гарантувати повне руйнування ендометрія, і може відбутися регенерація видаленої тканини ендометрія ^{68, 74} . Як і у разі гістеректомії, ця процедура не зберігає фертильність, а утворення внутрішньоматкових синехій може ускладнити подальше спостереження за станом ендометрія за допомогою гістероскопії та/або біопсії ендометрія.	Рівень доказовості 2+

Guideline № 390, GOC/SOGC, 2019

Абляція ендометрія

Достатніх доказів, які б підтверджували, що абляція ендометрія може стати терапією першої лінії в разі гіперплазії ендометрія без атипії (за винятком випадків, коли велике хірургічне втручання протипоказане), немає. Якщо діагноз було поставлено випадково після завершення абляції ендометрія, подальше лікування може не знадобитися, особливо у випадках резекції ендометрія⁶⁴. Такі пацієнтки підлягають регулярному спостереженню й додатковому обстеженню, якщо АМК зберігається або повторюється.

У пацієнток з атипичною гіперплазією, зазвичай, уникають резекції або абляції ендометрія, зважаючи на передраковий характер захворювання. Подібний метод лікування у таких випадках може стати резервним для пацієнток, які не відповідають критеріям хірургічного втручання; рішення щодо його застосування слід ухвалювати після консультації з онкогінекологом.

8.2 Лікування жінок з атипичною гіперплазією, які бажають зберегти фертильність або яким не підходить оперативне лікування

Варіанти медикаментозного лікування

Для пацієнток, які хочуть зберегти свою фертильність або які за станом здоров'я не відповідають критеріям для проведення хірургічного втручання, можна розглядати органозберігаюче лікування зі збереженням матки.

Варіанти консервативного лікування включають прогестини (пероральні або місцеві), інгібітори ароматази або агоністи гонадотропін-релізинг-гормону. У **Таблиці 3** наведено типи прогестинів і дозування, які можна використовувати під час лікування ІЕН. Тривалість дослідження, зазвичай, має складати 6 місяців, щоб побачити відповідь на лікування з фазою плато приблизно через 12 місяців^{40, 42}. Повідомлялося щодо частоти регресу від 55 до 92 % та частоти рецидивів від 3 до 55 %^{33, 40, 42–45}.

Для посилення лікувального ефекту також може бути доданий метформін навіть за відсутності метаболічного синдрому^{46, 47}. Слід зазначити, що ожиріння пов'язане з більш низькою ймовірністю ремісії захворювання⁴³.

Лікування інтраепітеліальної ендометріальної неоплазії зі збереженням фертильності

Пацієток із ІЕН, які хочуть зберегти свою фертильність, слід направляти до репродуктолога на ранній стадії, тому що вони схильні до ризику рецидиву захворювання та зниження фертильності⁴⁰.

Варіанти збереження фертильності передбачають кріоконсервацію яйцеклітин або ембріонів перед гістеректомією з ДСО, медикаментозне лікування із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), а також гістеректомію зі збереженням яєчників і використання сурогатного материнства у майбутньому^{50, 55}.

Медичні працівники повинні направляти цих пацієток до онкогінеколога, оскільки передіснуючі неопластичні захворювання зустрічаються досить часто⁵¹. Жінок слід заохочувати підтримувати ІМТ нижче 30 кг/м², оскільки рецидиви набагато частіше зустрічаються в пацієток з ожирінням^{51,52}. Не було виявлено підвищення захворюваності на рак під час порівняння пацієток, які перенесли первинну гістеректомію, і пацієток, у яких гістеректомію було відтерміновано для збереження фертильності⁵³. Насправді лікування безпліддя не збільшує частоту рецидивів ІЕН⁵⁴.

Частота живонародження у разі консервативного лікування ІЕН становить від 7 до 26 %, а настання вагітності супроводжується більш низькою ймовірністю рецидиву захворювання^{40,42,34,54}. Оскільки ризик рецидиву захворювання високий, рекомендується гістеректомія з ДСО, якщо народження дітей більше не планується^{41,56}.

Green-top № 67 RCOG / BSGE 2016

Жінок, які бажають зберегти фертильність, необхідно попередити щодо ризиків злоякісного новоутворення й подальшого прогресування до раку ендометрія.	<input checked="" type="checkbox"/>
Обстеження перед лікуванням повинні спрямовуватися на виключення інвазивного раку ендометрія або супутнього раку яєчників.	<input checked="" type="checkbox"/>

<p>Результати гістології, візуалізації та оцінювання онкомаркерів необхідно розглянути на багатопрофільній нараді, а також розробити план лікування та регулярного спостереження за станом ендометрія.</p>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>Необхідно рекомендувати лікування першої лінії за допомогою ЛНГ-ВМС; пероральні прогестагени є другою кращою альтернативою (див. розділ 7.2).</p>	B
<p>Коли фертильність більше не в пріоритеті, необхідно запропонувати гістеректомію з урахуванням високого ризику рецидиву АГ.</p>	B
<p>Терапія, що зберігає фертильність, рекомендується жінкам, які мають репродуктивні плани, або жінкам, у яких є супутні хронічні захворювання, що виключають хірургічне втручання. Однак жінки потребують ретельного консультування щодо ризиків, пов'язаних із цим варіантом: співіснуючий РЕ або прогресування до раку, супутній рак яєчників, метастатична пухлина та смерть.</p>	
<p>У систематичному огляді неконтрольованих обсерваційних досліджень серед жінок з АГ ризик супутнього раку яєчників становив до 4 %, ризик прогресування РЕ вище I стадії становив близько 2 %, а ризик метастатичної пухлини та смерті становив близько 0,5 %⁷⁵. Для виявлення жінок з недиагностованим поширеним РЕ або яєчників перед початком лікування було запропоновано обстеження⁷⁵. Автори огляду окремо обстежили жінок, які пройшли обстеження перед початком лікування (МРТ, КТ, ТВ УЗД та аналіз на сироватковий СА 125), і тих, хто його не пройшов⁷⁵. Значних відмінностей щодо частоти виявлення раку яєчників або поширеного РЕ, метастазів та смерті виявлено не було⁷⁵.</p>	Рівень доказовості 2++
<p>Зважаючи на відсутність надійних порівняльних доказів, перед початком лікування зі збереженням фертильності необхідно провести обстеження, зокрема аналіз на онкомаркер СА 125, візуалізацію за допомогою ТВ УЗД і (або) МРТ, щоб виключити супутній рак яєчників та інвазивний РЕ.</p>	
<p>Для лікування цієї групи жінок використовувалося кілька видів гормональної терапії, зокрема пероральні прогестагени, ЛНГ-ВМС, інгібітори ароматази та агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону.</p>	

<p>У великому ретроспективному когортному дослідженні за участю 242 жінок з АГ ризик прогресування раку у разі застосування прогестагенів знизився у п'ять разів, зі 101,4 до 20,5 на 1000 жінок-років⁷⁶. Цікаво, що в цьому дослідженні було 22 діагнози раку ендометрія: у 21 жінки була I стадія (ендометріоїдний, ступінь 1 = 8, ступінь 2 = 6, ступінь 3 = 1, невідомий ступінь = 4; папілярний серозний = 2), а у однієї жінки було діагностовано ендометріоїдний рак II стадії 1 ступеня⁷⁶.</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>
<p>Рандомізованих досліджень, які порівнюють різні схеми гормонального лікування, на теперішній час не проводилося.</p>	
<p>У декількох обсерваційних дослідженнях повідомляли про частоту регресу, рецидивів і прогресування до РЕ разом з репродуктивними наслідками після застосування гормональної терапії. Мета-аналіз обсерваційних досліджень жінок з АГ, яким проводили лікування зі збереженням фертильності, показав, що сумарна частота регресу захворювання склала 85,6 %, частота рецидивів — 26 %, а частота живонародження — 26,3 %⁷⁵. Через високу частоту рецидивів і через те, що в первинних дослідженнях не проводилося довгострокове спостереження, автори попереджають, що справжня частота рецидивів може бути ще вищою, і радять виконувати гістеректомію, коли збереження фертильності більше не є пріоритетним. Однак в огляді йшлося лише про 151 жінку із 14 невеликих непорівняльних досліджень обмеженої якості з різними популяціями та різними втручаннями. У результаті достовірно порівняти види терапії було неможливо, але найчастіше застосовували пероральні прогестагени та ЛНГ-ВМС⁷⁵.</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>
<p>Таким чином, лікування АГ зі збереженням фертильності можливе, і майже чверті жінок вдається народити живу дитину, але доказів недостатньо, вони засновані майже виключно на невеликих дослідженнях. Безпечність залишається під сумнівом, оскільки оцінювання діагнозу раку та стадії під час подальшого спостереження неточне. Важливо, щоб первинний діагноз був підтверджений за допомогою гістероскопії, щоб звести ймовірність невиявлення РЕ до мінімуму. Оптимальна схема лікування також не визначена. Крім того, тривалість спостереження після лікування зі збереженням фертильності була короткою, тому ризик рецидиву у довгостроковій перспективі не визначений. Ретельне консультування щодо ризиків лікування зі збереженням фертильності має першорядне значення поряд з обстеженням перед початком лікування для виключення поширеного раку ендометрія або яєчників. Через рідкість і складність цього клінічного сценарію гінекологам необхідно звернутися до багатопрофільної наради з онкогінекологом, який розгляне наявні гістологічні дані, зображення та онкомаркери. Рекомендації мають містити план біопсії</p>	

ендометрія та подальшого спостереження, а також максимальну рекомендовану тривалість лікування зі збереженням фертильності перед виконанням гістеректомії.

8.3 Спостереження за жінками з атиповою гіперплазією, що не перенесли гістеректомію

<p>Регулярне спостереження за станом ендометрія має передбачати біопсію ендометрія. Графік обстежень складається на індивідуальній основі з урахуванням змін у клінічному стані жінки. Обстеження необхідно виконувати з інтервалом у 3 місяці, доки не буде отримано два негативних результати біопсії поспіль.</p>	<p>D</p>
<p>Жінкам без симптомів зі збереженою маткою та ознаками гістологічного регресу захворювання, заснованими принаймні на двох негативних результатах біопсії ендометрія поспіль, рекомендується довгострокове спостереження з біопсією ендометрія кожні 6–12 місяців, доки не буде виконано гістеректомію.</p>	<p>☒</p>
<p>Подальше спостереження необхідно адаптувати для кожної жінки з урахуванням вихідних факторів ризику, пов'язаних симптомів і відповіді на лікування. Ожиріння пов'язане з більш високим ризиком рецидиву та відсутністю регресу. Його потрібно враховувати під час планування подальшого спостереження^{59,77}. Рішення бажано ухвалювати на багатопрофільній нараді онкогінекологів. Для обговорення можуть розглядатися пацієнтки, які відмовляються від операції або яким неможливо виконати гістеректомію.</p>	<p>Рівень доказовості 2+</p>
<p>Мінімальний перелік обстежень, необхідних для моніторингу ендометрія під час спостереження, передбачає збір детального анамнезу щодо симптомів та ознак, які вказують на захворювання, яке прогресує, гінекологічне обстеження та біопсію ендометрія. Гістероскопію необхідно розглядати у тих випадках, коли неможливо отримати задовільну біопсію ендометрія або якщо зразок ендометрія є неінформативним. ТВ УЗД може допомогти виключити захворювання яєчників, якщо його ще не було виконано, хоча оцінювання товщини ендометрія навряд чи буде корисним через відсутність валідованих контрольних діапазонів та труднощі з отриманням точних вимірювань у разі встановленої ЛНГ-ВМС. Відсутні дані на підтримку широкого застосування МРТ або КТ під час спостереження.</p>	
<p>Оптимальний графік подальшого спостереження невідомий, але зважаючи на ризик прогресування до PE та на відсутність даних досліджень більшість лікарів рекомендують спочатку оцінювати</p>	<p>Рівень доказовості 4</p>

ендометрій кожні 3 місяці ⁷⁸ , доки не буде отримано два негативних результати біопсії поспіль ⁴⁷ .	
Відсутність регресу за наявності атипової гіперплазії ендометрія є тривожною ознакою співіснування РЕ. Якщо терапія зі збереженням фертильності не призводить до регресу атипової гіперплазії за 12 місяців або є ознаки прогресування до раку, жінкам необхідно наполегливо рекомендувати пройти гістеректомію ⁷⁵ . Ризик рецидиву особливо високий у перші 2 роки після встановлення діагнозу. Якщо рецидив виникає під час подальшого спостереження, жінкам також необхідно рекомендувати гістеректомію, тому що у таких випадках під час дослідження вилучених тканин після гістеректомії часто виявляють РЕ ⁷⁵ .	Рівень доказовості 2++
Якщо жінка відмовляється від гістеректомії або її неможливо провести, можна спробувати повторити цикл лікування прогестагеном. У дослідженні серед 33 жінок з рецидивом атипової гіперплазії у 85 % (28/33) спостерігався регрес після повторного лікування медроксипрогестероном перорально впродовж 6 місяців ⁷⁹ . Після 2-х років, у жінок без симптомів зі збереженою маткою та гістологічним регресом захворювання рекомендується щорічно проводити подальше спостереження з біопсією ендометрія ⁷⁹ .	Рівень доказовості 2–

9. Лікування гіперплазії ендометрія у жінок, які бажають завагітніти

Перед спробою зачати дитину необхідно досягти регресу захворювання, принаймні, на одному зразку ендометрія.	<input checked="" type="checkbox"/>
Жінок з гіперплазією ендометрія, що бажають зачати дитину, необхідно направити до спеціаліста з репродуктології для обговорення варіантів зачаття, подальшого обстеження та відповідного лікування.	D
Можна розглянути допоміжні репродуктивні технології, тому що вони забезпечують більший відсоток живонародження та допомагають уникнути рецидиву у порівнянні з жінками, які намагаються зачати дитину природним шляхом.	C
Перед застосуванням допоміжних репродуктивних технологій необхідно досягти регресу гіперплазії ендометрія, тому що це пов'язано з більш високими показниками імплантації та клінічної вагітності.	B

<p>За жінками з гіперплазією ендометрія, які бажають завагітніти, необхідно вести уважне спостереження, щоб переконатися у регресі захворювання. Після досягнення регресу гіперплазії ендометрія жінкам можна поради спробувати природне зачаття. Однак, оскільки гіперпластичний ендометрій може спричиняти безпліддя у жінок, відповідно до національних рекомендацій можна одразу пропонувати консультацію фахівця з репродуктології⁸⁰. Жінкам з ожирінням необхідно прагнути зменшити ІМТ до рівня нижче 30 кг/м²⁸⁰.</p>	Рівень доказовості 4
<p>У мета-аналізі обсерваційних досліджень з'ясували показники живонародження у 126 жінок, які отримували лікування АГ зі збереженням фертильності. Дослідження показало, що показник живонародження склав 26,3 % (31/126)⁷⁵. Показник живонародження виявився вищим у разі використання ДРТ у порівнянні з природним зачаттям після регресу атипичної гіперплазії або добре диференційованого РЕ⁷⁵. Однак у первинних дослідженнях часто не повідомлялося, скільки саме жінок активно намагалися зачати дитину природним шляхом. Непряме порівняння показало, що різниця між застосуванням ДРТ і природним зачаттям є статистично значущою ($P = 0,001$)⁷⁵. У разі застосування ДРТ зачаття відбувається швидше, завдяки чому скорочується період без лікування прогестагенами, впродовж якого у жінки може наступити рецидив. Рішення щодо негайного застосування ДРТ відразу після припинення лікування прогестагенами має бути ухвалено багатoproфільною нарадою (варто зважати на ризики прогресування захворювання та перспективи фертильності).</p>	Рівень доказовості 2++
<p>Стосовно гіперплазії ендометрія без атиpii було проведено невелике РКД серед жінок з простою гіперплазією та СПКЯ, які пройшли екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ). У дослідженні порівнювали лікування ЛНГ-ВМС з простим спостереженням та з'ясували, що жінки, яким було встановлено ЛНГ-ВМС, з більшою ймовірністю досягали регресу (88 % проти 15 %), а також мали більш високі показники імплантації (29 % проти 17 %, $P < 0,05$) та клінічної вагітності (46 % проти 28 %, $P < 0,05$) після процедури ЕКЗ. У жодної з жінок у групі ЛНГ-ВМС не спостерігалось прогресування гіперплазії, але у групі простого спостереження у трьох жінок було зафіксоване прогресування⁸¹.</p>	Рівень доказовості 1–

Через високу частоту рецидивів захворювання та ймовірність прогресування захворювання, жінкам з атиповою гіперплазією ендометрія необхідно рекомендувати гістеректомію, якщо збереження фертильності більше не є у пріоритеті (див. розділ 8.2) ⁷⁵ .	Рівень доказовості 2++
---	------------------------

10. Менопаузальна гормональна терапія і гіперплазія ендометрія

Жінкам зі збереженою маткою не слід призначати системну МГТ, що містить лише естроген.	A
Усім жінкам, які застосовують МГТ, необхідно рекомендувати негайно повідомляти щодо будь-яких неочікуваних вагінальних кровотеч.	<input checked="" type="checkbox"/>
Жінкам з гіперплазією ендометрія, які застосовують препарати МГТ у циклічному режимі та бажають продовжити МГТ, необхідно рекомендувати перейти на постійне застосування прогестагену у формі ЛНГ-ВМС або комбінованого препарату МГТ у безперервному режимі. Подальше лікування має бути таким, як описано у попередніх розділах настанови.	B
Жінкам з гіперплазією ендометрія, які застосовують комбінований препарат у безперервному режимі та бажають продовжити МГТ, необхідно переглянути доцільність продовження МГТ. Обговоріть обмеження наявних даних щодо оптимального режиму застосування прогестагену у цьому контексті. Розгляньте можливість використання ЛНГ-ВМС як заміну перорального прогестагену. Подальше лікування має бути таким, як описано у попередніх розділах настанови.	<input checked="" type="checkbox"/>

<p>Кокранівський огляд рандомізованих досліджень показав значно підвищений ризик гіперплазії під час МГТ виключно естрогенами протягом 2–3 років, причому прослідковувалася залежність реакції від дози⁹. У разі застосування циклічного або безперервного режиму комбінованої МГТ додавання прогестагену (мінімум 1 мг/добу норетистерону або 1,5 мг/добу медроксипрогестерону) до МГТ естрогенами призводило до меншої кількості випадків гіперплазії ендометрія⁹.</p> <p>Кокранівський огляд вказував на зниження сукупної частоти гіперплазії ендометрія після 3-х років спостереження за безперервним режимом застосування комбінованої МГТ, порівнюючи з циклічним режимом, але ця різниця не досягла статистичної значущості (ВШ за методом Пето 0,23, 95 % ДІ 0,05–1,02)⁹.</p>	<p>Рівень доказовості 1++</p>
<p>Усі жінки, які отримують МГТ, мають негайно повідомляти про будь-які неочікувані вагінальні кровотечі. Таких жінок необхідно направляти на подальше обстеження.</p>	
<p>У дослідженні «Вплив естрогену/прогестину у жінок в постменопаузі» (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions, PEPI) у 45 жінок було діагностовано гіперплазію ендометрія на фоні циклічної МГТ. Після припинення МГТ більшість жінок отримували пероральні прогестагени, 94 % (34/36) досягли регресу⁸².</p>	<p>Рівень доказовості 1+</p>
<p>У великому обсерваційному дослідженні не було випадків гіперплазії ендометрія у 526 жінок, які отримували комбіновану МГТ. Однак серед 360 жінок, які отримували циклічну комбіновану МГТ, зареєстровано 21 випадок гіперплазії без атипії. Коли жінок перевели на комбіновану МГТ у безперервному режимі, гіперплазія регресувала до нормального ендометрія⁸³. В обсерваційному дослідженні взяли участь 2028 жінок, які на початковому етапі отримували циклічну МГТ або ж не отримували МГТ. Усім жінкам призначили комбіновану МГТ у безперервному режимі або перевели на неї. Реакцію ендометрія оцінювали через 9 місяців. Дослідження не виявило збільшення ризику гіперплазії ендометрія при використанні комбінованої МГТ у безперервному режимі та показало повернення ендометрія до нормального стану у жінок, які мали гіперплазію на фоні циклічної МГТ на момент включення у дослідження⁸⁴. Ще одне дослідження за участі 22 жінок, які на момент включення мали гіперплазію з атипією або без неї, показало аналогічні результати. В усіх пацієнток зафіксовано повернення до нормальної</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>

гістологічної структури протягом 6 місяців від початку комбінованої МГТ у безперервному режимі ⁸⁵ .
--

Для індукції регресу гіперплазії ендометрія може вистачити припинення циклічної комбінованої МГТ. Подальше лікування має бути таким, як описано у попередніх розділах настанови, відповідно до конкретної гістологічної класифікації гіперплазії. Необхідні подальші дослідження, щоб з'ясувати, чи впливає зміна або доповнення комбінованої МГТ місцевими прогестагенами, що доставляються через ЛНГ-ВМС, на гіперпластичний процес, і чи безпечно відновлювати комбіновану МГТ після регресу гіперплазії.
--

***Коментар робочої групи:** Лікарю акушеру-гінекологу слід пояснити жінкам зі збереженою маткою, що неочікувані вагінальні кровотечі є поширеним побічним ефектом МГТ впродовж перших 3 місяців лікування, але про це слід повідомляти на огляді через 3 місяці прийому МГТ або негайно, якщо це відбувається після перших 3-х місяців.*

11. Лікування гіперплазії ендометрія у жінок, які отримують ад'ювантну терапію раку молочної залози

11.1 Ризик розвитку гіперплазії ендометрія на фоні ад'ювантної терапії раку молочної залози

Жінок, що приймають тамоксифен, необхідно попередити щодо підвищеного ризику розвитку гіперплазії ендометрія та раку. Їм необхідно рекомендувати негайно повідомляти про будь-які аномальні вагінальні кровотечі або виділення.	D
Жінкам, що приймають інгібітори ароматази (наприклад анастрозол, екземестан і летрозол), необхідно повідомити, що ці препарати не підвищують ризик гіперплазії та раку ендометрія.	<input checked="" type="checkbox"/>

<p>Тамоксифен є селективним модулятором рецепторів естрогену, який пригнічує проліферацію раку молочної залози завдяки конкурентному антагонізму до рецепторів естрогену. Однак він чинить часткову агоністичну дію на інші тканини, включно з піхвою та маткою. Цей естрогенний ефект може сприяти розвитку лейоміоми матки, поліпів ендометрія та гіперплазії^{86,87}, а також підвищувати ризик розвитку РЕ^{88,89}. Ризик збільшується залежно від дози та тривалості лікування^{88,89}. Жінок, які приймають тамоксифен, необхідно попередити про ці ризики та порадити негайно звернутися до лікаря, якщо у них виникнуть АМК або кров'яні виділення⁹⁰. Здатність тамоксифену провокувати РЕ та інші патології різняться у жінок у пре- та у постменопаузі. Дослідження профілактики раку молочної залози (P-1) у межах Національної програми з ад'ювантної терапії раку молочної залози та товстого кишечника, у якому порівнювали тамоксифен з плацебо у жінок з високим ризиком раку молочної залози, показало, що ризик РЕ в разі застосування тамоксифену не був статистично значущим серед жінок віком до 49 років включно (ВР 1,42, 95 % ДІ 0,55–3,81), проте серед жінок віком від 50 років і старше зазначалося статистично значуще збільшення ризику (ВР 5,33, 95 % ДІ 2,47–13,17)⁸⁹.</p>	<p>Рівень доказовості 1+</p>
<p>Інгібітори ароматази пригнічують синтез естрогену в периферичних тканинах і здатні спричинити регрес пухлини, як і тамоксифен. Кокранівський огляд містив рандомізовані дослідження, у яких порівнювали інгібітори ароматази (зокрема анастрозол, екземестан і летрозол), що застосовувалися для ад'ювантної терапії раку молочної залози на ранніх стадіях, з іншими ендокринними методами лікування; було виявлено, що вони не збільшують ризик патології ендометрія або вагінальної кровотечі⁹¹.</p>	<p>Рівень доказовості 1++</p>
<p>Інгібітори ароматази також вивчалися як варіант лікування гіперплазії ендометрія у невеликих обсерваційних дослідженнях з різними результатами^{92, 93}.</p>	<p>Рівень доказовості 3</p>

11.2 Необхідність профілактичної терапії прогестагенами у жінок, які приймають тамоксифен

<p>Наявні дані про те, що ЛНГ-ВМС запобігає утворенню поліпів та знижує частоту виникнення гіперплазії ендометрія у жінок, які приймають тамоксифен. Вплив ЛНГ-ВМС на ризик рецидиву раку молочної залози залишається невизначеним, тому її широке застосування не рекомендується.</p>	<p>А</p>
---	----------

Кокранівський огляд 2009 року показав, що ЛНГ-ВМС знижує частоту утворення нових поліпів ендометрія у жінок, які приймають тамоксифен для лікування раку молочної залози, впродовж 1-го року (ВШ за методом Пето 0,14, 95 % ДІ 0,03–0,61) ⁹⁴ . Чітких доказів того, що ЛНГ-ВМС запобігає гіперплазії ендометрія або раку у цих жінок, не знайдено ⁹⁴ . Оновлений аналіз по підгрупах підтвердив здатність такої терапії зменшувати гіперплазію ендометрія та формування поліпів ендометрія ⁹⁵ .	Рівень доказовості 1++
У РКД порівнювали профілактичне використання ЛНГ-ВМС для запобігання патології ендометрія з контрольною групою у жінок до початку терапії тамоксифеном через рак молочної залози. Хоча використання ЛНГ-ВМС значно знижувало утворення поліпів ендометрія <i>de novo</i> протягом 5-річного періоду спостереження, її вплив на попередження гіперплазії ендометрія залишається неясним, оскільки в обох групах не було діагностовано жодного випадку. Статистично значущого збільшення частоти рецидивів раку молочної залози у жінок, яким було встановлено ЛНГ-ВМС, порівнюючи з контрольною групою, яка не отримувала лікування (17,2 % проти 10,0 %), або випадків смерті, пов'язаних з раком (10,3 % проти 8,3 %), не виявлено, але дослідження не мало достатньої статистичної потужності ⁹⁶ .	Рівень доказовості 1–
Невелике обсерваційне дослідження не виявило підвищення ризику рецидиву раку молочної залози у зв'язку з використанням ЛНГ-ВМС ⁹⁷ .	Рівень доказовості 3

11.3 Лікування жінок, у яких розвивається гіперплазія ендометрія під час терапії тамоксифеном раку молочної залози

Необхідно повторно оцінити доцільність застосування тамоксифену; лікування пацієнтки необхідно призначати спільно з онкологом, виходячи з гістологічної класифікації гіперплазії ендометрія.	<input checked="" type="checkbox"/>
Часткова агоністична дія тамоксифену у статевих органах пов'язана з підвищеним ризиком PE ^{88, 89} .	Рівень доказовості 1++
Припускається, що за наявності гіперплазії цей ризик ще вищий, хоча ми не знайшли досліджень, присвячених цій проблемі. Отже, застосування тамоксифену необхідно переглянути спільно з онкологом та, за необхідності, підібрати альтернативне лікування. Через відсутність даних щодо цієї конкретної групи жінок доцільно призначати їм лікування відповідно до гістологічної класифікації гіперплазії.	

12. Лікування гіперплазії ендометрія, обмеженої поліпом ендометрія

Рекомендується повне видалення поліпа (поліпів) матки та обов'язкове проведення біопсії ендометрія для взяття зразка фонового ендометрія.	D
Подальше лікування призначають відповідно до гістологічної класифікації гіперплазії ендометрія.	<input checked="" type="checkbox"/>
Поліпи ендометрія є окремими розростаннями ендометрія, а атипія може обмежуватися вогнищами всередині поліпа. За відсутності фонові гіперплазії ендометрія резонно припустити, що видалення поліпа може призвести до одужання. Проте, даних на підтвердження певного алгоритму лікування цих жінок дуже мало. Було проведено лише невелике квазі рандомізоване дослідження за участю 21 жінки, у якому порівнювали використання ЛНГ-ВМС з відсутністю лікування після видалення поліпів з вогнищевою атиповою гіперплазією ⁹⁸ . Встановлено, що через 5 років спостереження рецидиви атипії не спостерігалися у жодній з груп ⁹⁸ .	Рівень доказовості 1–
Також важливо обов'язково виконати гістологічний аналіз фонового ендометрія, навіть якщо під час гістроскопії ендометрій виглядає у межах норми. У невеликому обсерваційному дослідженні 52 % (14/27) жінок мали гіперплазію ендометрія одночасно з поліпом і фоновим ендометрієм ⁹⁹ . У жінок з атиповою гіперплазією всередині поліпа ймовірність гіперплазії ендометрія навколо поліпа була трохи вища, ніж у жінок з гіперплазією без атипії ⁹⁹ .	Рівень доказовості 3
Після видалення поліпа, лікування призначають відповідно до гістологічної класифікації гіперплазії ендометрія.	

13. Рекомендації для майбутніх досліджень

- Роль клінічних факторів та біомаркерів у діагностиці та подальшому спостереженні за гіперплазією ендометрія.
- Вплив втрати ваги, громадських програм боротьби з ожирінням, програм корекції способу життя та бариатричної хірургії на регрес гіперплазії ендометрія.
- Оптимальна тривалість перорального та місцевого лікування прогестагенами у разі гіперплазії ендометрія для індукції та підтримки регресу захворювання.
- Оцінювання режимів спостереження за станом ендометрія.
- Проспективне довгострокове спостереження за жінками, які спостерігались або лікувались з приводу гіперплазії ендометрія, для отримання

більш точних оцінок природного перебігу патології ендометрія та визначення факторів ризику, що дають змогу прогнозувати персистенцію, прогресування та рецидив захворювання.

- Роль ЛНГ-ВМС у пов'язаній із МГТ гіперплазії ендометрія та безпечність відновлення МГТ після успішного лікування гіперплазії.

14. Теми, що потребують перевірки

- 100 % жінок з гіперплазією ендометрія з ІМТ понад 30 кг/м² необхідно рекомендувати скинути вагу.
- 100 % жінок з гіперплазією ендометрія без атипії мають отримати принаймні два негативних результати біопсії ендометрія поспіль перед зняттям з обліку.
- 100 % жінок у постменопаузі з атиповою гіперплазією мають пройти тотальну гістеректомію та ДСО, якщо немає медичних протипоказань.

15. Корисні посилання та групи підтримки

- Дослідження раку у Великій Британії.
<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/cancer-questions/endometrial-hyperplasia>
- Пацієнткам. <http://patient.info/doctor/endometrial-hyperplasia>.

Коментар робочої групи: інформацію щодо конфлікту інтересів та подяки наведено в оригінальних настановах.

Список літератури

Green-top № 67 RCOG / BSGE 2016

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. [Lyon]: IARC; 2014.
2. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of «untreated» hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403–12.
3. Cancer Research UK. Uterine cancer incidence statistics. Uterine cancer incidence by UK region [<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine-cancer/incidence#heading-Zero>]. Accessed 2015 Nov 25.
4. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:678.e1–6.
5. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:525–9.
6. Ricci E, Moroni S, Parazzini F, Surace M, Benzi G, Salerio B, et al. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12: 257–60.
7. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol* 2008;168: 563–70.
8. 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.
9. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD000402.
10. Bobrowska K, Kamin'ski P, Cyganek A, Pietrzak B, Jabiry-Zieniewicz Z, Durluk M, et al. High rate of endometrial hyperplasia in renal transplanted women. *Transplant Proc* 2006;38:177–9.
11. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, Ferenczy A, Glant M, Merino M, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008;21:591–8.
12. 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;109:313–21.
13. 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;80:784–93.
14. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:160–7.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Investigation of post-menopausal bleeding. SIGN publication no. 61. Edinburgh: SIGN; 2002
16. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002;99:663-70.
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;81:799-816.
18. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *fAMA* 1998;280:1510-7.
19. Wolfman W, Leyland N, Heywood M, Singh SS, Rittenberg DA, Soucy R, et al.; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Asymptomatic endometrial thickening./ *Obstet Gynaecol Can* 2010;32:990-9.

20. Getpook C, Wattanakumtornkul S. Endometrial thickness screening in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. / *Obstet Gynaecol Res* 2006;32:588-92.
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long-term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. Green-top Guideline No. 33. London: RCOG; 2014.
22. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2001;98:325-31.
23. Grimes DA. Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:1-6.
24. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:489-92.
25. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:102–8.
26. 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;28:400–2.
27. Madari S, Al-Shabibi N, Papalampros P, Papadimitriou A, Magos A. A randomised trial comparing the H Pipelle with the standard Pipelle for endometrial sampling at ‘no-touch’ (vaginoscopic) hysteroscopy. *BJOG* 2009;116:32–7.
28. Cooper NA, Clark TJ. Ambulatory hysteroscopy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2013;15:159–66.
29. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* 2002;288:1610–21.
30. Bansal N, Herzog TJ, Brunner-Brown A, Wethington SL, Cohen CJ, Burke WM, et al. The utility and cost effectiveness of preoperative computed tomography for patients with uterine malignancies. *Gynecol Oncol* 2008;111:208–12.
31. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Manchanda R, Singh N, Sharma A, et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol* 2011;12:38–48.
32. Allison KH, Tenpenny E, Reed SD, Swisher EM, Garica RL. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008;16:329–43.
33. 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.
34. Lacey JV Jr, Ioffe OB, Ronnett BM, Rush BB, Richesson DA, Chatterjee N, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer* 2008;98:45–53.
35. Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, Yoshikawa H, Yajima A, Noda K, et al.; Endometrial Hyperplasia Study Group. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. *J Obstet Gynaecol Res* 1997;23:223–30.
36. Argenta PA, Kassing M, Truskinovsky AM, Svendsen CA. Bariatric surgery and endometrial pathology in asymptomatic morbidly obese women: a prospective, pilot study. *BJOG* 2013;120:795–800.
37. Modesitt SC, Hallowell PT, Slack-Davis JK, Michalek RD, Atkins KA, Kelley SL, et al. Women at extreme risk for obesity-related carcinogenesis: Baseline endometrial pathology and impact of bariatric surgery on weight, metabolic profiles and quality of life. *Gynecol Oncol* 2015;138:238–45.

38. Kaiyrykzy A, Freese KE, Elishaev E, Bovbjerg DH, Ramanathan R, Hamad GG, et al. Endometrial histology in severely obese bariatric surgery candidates: an exploratory analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:653–8.
39. Jernigan AM, Maurer KA, Cooper K, Schauer PR, Rose PG, Michener CM. Referring survivors of endometrial cancer and complex atypical hyperplasia to bariatric specialists: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213: 350.e1–10.
40. Bandera EV, Williams MG, Sima C, Bayuga S, Pulick K, Wilcox H, et al. Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case–control study in New Jersey. *Cancer Causes Control* 2009;20: 1117–27.
41. Vakiani M, Vavilis D, Agorastos T, Stamatopoulos P, Assimaki A, Bontis J. Histopathological findings of the endometrium in patients with dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1996;23:236–9.
42. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Ovarian Cysts in Postmenopausal Women. Green-top Guideline No. 34. London: RCOG; 2003.
43. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, British Society of Gynaecological Endoscopy. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women. Green-top Guideline No. 62. London: RCOG; 2011.
44. Lappöhn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M. Inhibin as a marker for granulosa cell tumor. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1992;155:61–5.
45. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180–9.
46. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:547.e1–10.
47. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum Reprod* 2013;28:2966–71.
48. Mansour D. Safer prescribing of therapeutic norethisterone for women at risk of venous thromboembolism. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012;38:148–9.
49. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T, Arcangeli P. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982;17:529–36.
50. Lethaby A, Cooke I, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD002126.
51. 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.
52. Abu Hashim H, Zayed A, Ghayaty E, El Rakhawy M. LNG-IUS treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol* 2013;24:128–34.
53. 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.
54. Behnamfar F, Ghahiri A, Tavakoli M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in compare to medroxyprogesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia. *J Res Med Sci* 2014;19:686–90.
55. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Bozkurt U, Akgul MA, Haberal A. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:10–4.
56. 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.

57. Abdelaziz AM, Abosrie M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system is an efficient therapeutic modality for simple endometrial hyperplasia. *J Am Sci* 2013; 9:417–24.
58. 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.
59. Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol* 2013;121:1165–71.
60. 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.
61. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up. *Hum Reprod* 2013;28:1231–6.
62. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Distal Fallopian Tube as the Origin of Non-Uterine Pelvic High-Grade Serous Carcinomas. Scientific Impact Paper No. 44. London: RCOG; 2014.
63. American College of Obstetricians and Gynecologists. Supracervical hysterectomy. ACOG Committee Opinion No. 388. *Obstet Gynecol* 2007;110:1215–7.
64. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:763–71.
65. Cianferoni L, Giannini A, Franchini M. Hysteroscopic resection of endometrial hyperplasia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:151–4.
66. Avci ME, Sadik S, Uçar MG. A prospective study of rollerball endometrial ablation in the management of refractory recurrent symptomatic endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol Obstet Invest* 2012;74:282–7.
67. Järvelä IY, Santala M. Treatment of non-atypic endometrial hyperplasia using thermal balloon endometrial ablation therapy. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:202–6.
68. Edris F, Vilos GA, Al-Mubarak A, Ettler HC, Hollett-Caines J, Abu-Rafea B. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:68–73.
69. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:812–9.
70. Indermaur MD, Shoup B, Tebes S, Lancaster JM. The accuracy of frozen pathology at time of hysterectomy in patients with complex atypical hyperplasia on preoperative biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:e40–2.
71. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian W, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125–36.
72. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707–16.
73. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2013;121:709–16.
74. Vilos GA. Intrauterine surgery using a new coaxial bipolar electrode in normal saline solution (Versapoint): a pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:740–3.
75. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex

endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:266.e1–12.

76. Reed SD, Newton KM, Garcia RL, Allison KH, Voigt LF, Jordan CD, et al. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2010;116:365–73.

77. Penner KR, Dorigo O, Aoyama C, Ostrzega N, Balzer BL, Rao J, et al. Predictors of resolution of complex atypical hyperplasia or grade 1 endometrial adenocarcinoma in premenopausal women treated with progestin therapy. *Gynecol Oncol* 2012;124:542–8.

78. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society of Gynecologic Oncology. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2015;125:1006–26.

79. Park JY, Lee SH, Seong SJ, Kim DY, Kim TJ, Kim JW, et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol* 2013;129:7–11.

80. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility problems: assessment and treatment. NICE clinical guideline 156. Manchester: NICE; 2013.

81. Bian J, Shao H, Liu H, Li H, Fang L, Xing C, et al. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on IVF-ET outcomes in PCOS with simple endometrial hyperplasia. *Reprod Sci* 2015;22:758–66.

82. Judd HL, Mebane-Sims I, Legault C, Wasilaukas C, Johnson S, Merino M, et al. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;275:370–5.

83. Wells M, Sturdee DW, Barlow DH, Ulrich LG, O'Brien K, Campbell MJ, et al. Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. *BMJ* 2002;325:239.

84. Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, Wells M, Campbell MJ, Vessey MP, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG* 2000;107:1392–400.

85. Staland B. Continuous treatment with a combination of estrogen and gestagen – a way of avoiding endometrial stimulation. Clinical experiences with Kliogest. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1985;130:29–35.

86. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004;94:256–66.

87. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994;343:1318–21.

88. van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeny LA, Gimbrère CH, Otter R, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343:448–52.

89. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652–62.

90. Joint Formulary Committee. British National Formulary. 69th ed. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2015.

91. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD003370.

92. Barker LC, Brand IR, Crawford SM. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1105–9.

93. Agorastos T, Vaitis V, Pantazis K, Efstathiadis E, Vavilis D, Bontis JN. Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118:239–40.

94. Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007245.
95. Shi Q, Li J, Li M, Wu J, Yao Q, Xing A. The role of levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer taking tamoxifen. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35:492–8.
96. Wong AW, Chan SS, Yeo W, Yu MY, Tam WH. Prophylactic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with breast cancer treated with tamoxifen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;121:943–50.
97. Trinh XB, Tjalma WA, Makar AP, Buytaert G, Weyler J, van Dam PA. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2008;90:17–22.
98. Scrimin F, Wiesenfeld U, Candiotta A, Inglese S, Ronfani L, Guaschino S. Resectoscopic treatment of atypical endometrial polyps in fertile women. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:365.e1–3.
99. Kelly P, Dobbs SP, McCluggage WG. Endometrial hyperplasia involving endometrial polyps: report of a series and discussion of the significance in an endometrial biopsy specimen. *BJOG* 2007;114:944–50.

Guideline № 390, GOC/SOGC, 2019

1. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200. 678.e1-6.
2. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:469-78.
3. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO classification of endometrial hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75:135-6.
4. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edition ed. Lyon, France: WHO Press; 2014. p. 125-6.
5. Moore E, Shafi M. Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2013;23:88-93.
6. The Cancer Genome Atlas Research Network Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73.
7. Antonsen SL, Ulrich L, Hogdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol* 2012;125:124-8.
8. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e8.
9. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, et al. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* 2011;29:383-90.
10. Pennant ME, Mehta R, Moody P, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG* 2017;124:404-11.
11. Renaud MC, Le T. SOGC-GOC-SCC Policy and Practice Guidelines Committee. Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:380-1.
12. Singh S, Best C, Dunn S, et al. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women (replaces No. 106, Aug 2001). *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(5 eSuppl):S1-28.
13. Tram S, Musonda P, Ewies AA. Premenopausal bleeding: when should the endometrium be investigated? A retrospective non-comparative study of 3006 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:86-9.
14. Wise MR, Gill P, Lensen S, et al. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215. 598.e1-8.
15. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Cancer* 2000;89:1765-72.

16. Sherman ME, Ronnett B, Ioffe O, et al. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:318-25.
17. Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol* 2007;31:988-98.
18. Beavis AL, Cheema S, Holschneider CH, et al. Almost half of women with endometrial cancer or hyperplasia do not know that obesity affects their cancer risk. *Gynecol Oncol Rep* 2015;13:71-5.
19. Sanguakeo A, Upala S. Bariatric surgery and risk of postoperative endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 11:949-55.
20. Committee on Gynecologic Practice Society of Gynecologic Oncology. The American College of Obstetricians and Gynecologists committee opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2015;125:1272-8.
21. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of «untreated» hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
22. Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group. *J Obstet Gynaecol Res* 1997;23:223-30.
23. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010;28:788-92.
24. 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.
25. 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.
26. Abu Hashim H, Zayed A, Ghayaty E, et al. LNG-IUS treatment of nonatypical endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol* 2013;24:128-34.
27. Karimi-Zarchi M, Dehghani-Firoozabadi R, Tabatabaie A, et al. A comparison of the effect of levonorgestrel IUD with oral medroxyprogesterone acetate on abnormal uterine bleeding with simple endometrial hyperplasia and fertility preservation. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013;40:421-4.
28. Behnamfar F, Ghahiri A, Tavakoli M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in compare to medroxyprogesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia. *J Res Med Sci* 2014;19:686-90.
29. Ørbo A, Vereide AB, Arnes M, et al. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *BJOG* 2014;121:477-86.
30. El Behery MM, Saleh HS, Ibrahiem MA, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Sci* 2015;22:329-34.
31. Abdelaziz AM, Abosrie M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system is an efficient therapeutic modality for simple endometrial hyperplasia. *J Am Sci* 2013:417-24.
32. Nooh AM, Abdeldayem HM, Girbash EF, et al. Depo-Provera versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Sci* 2016;23:448-54.
33. Moradan S, Nikkhah N, Mirmohammadkhanai M. Comparing the administration of letrozole and megestrol acetate in the treatment of women with simple endometrial hyperplasia without atypia: a randomized clinical trial. *Adv Ther* 2017;34:1211-20.
34. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, et al. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;125:477-82.
35. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, et al. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:562-71.

36. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203: 547. e1-10.
37. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, et al. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum Reprod* 2013;28:2966-71.
38. Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol* 2013;121:1165-71.
39. Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ, et al. Management of endometrial hyperplasia. Green-top guideline No 67. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2016. Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf. Accessed on April 15, 2019.
40. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:266.e1-12.
41. Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012;120:1160-75.
42. Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol* 2014;133:229-33.
43. Chen M, Jin Y, Li Y, et al. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing management with oral progestin for women with complex endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132:34-8.
44. Pronin SM, Novikova OV, Andreeva JY, et al. Fertility-sparing treatment of early endometrial cancer and complex atypical hyperplasia in young women of childbearing potential. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1010-4.
45. Ohyagi-Hara C, Sawada K, Aki I, et al. Efficacies and pregnancy outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia: our experience and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:151-7.
46. Shan W, Wang C, Zhang Z, et al. Conservative therapy with metformin plus megestrol acetate for endometrial atypical hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2014;25:214-20.
47. Mitsuhashi A, Sato Y, Kiyokawa T, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Ann Oncol* 2016;27:262-6.
48. Ørbo A, Arnes M, Vereide AB, et al. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. *BJOG* 2016;123:1512-9.
49. Park JY, Lee SH, Seong SJ, et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol* 2013;129: 7-11.
50. Kudesia R, Singer T, Caputo TA, et al. Reproductive and oncologic outcomes after progestin therapy for endometrial complex atypical hyperplasia or carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:255.e14.
51. Yang YF, Liao YY, Liu XL. Prognostic factors of regression and relapse of complex atypical hyperplasia and well-differentiated endometrioid carcinoma with conservative treatment. *Gynecol Oncol* 2015;139:419-23.
52. Li M, Song JL, Zhao Y, et al. Fertility outcomes in infertile women with complex hyperplasia or complex atypical hyperplasia who received progestin therapy and in vitro fertilization. *J Zhejiang Univ Sci B* 2017;18:1022-5.
53. Gonthier C, Piel B, Touboul C, et al. Cancer incidence in patients with atypical endometrial hyperplasia managed by primary hysterectomy or fertility-sparing treatment. *Anticancer Res* 2015;35:6799-804.

54. Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:288-93.
55. Gressel GM, Parkash V, Pal L. Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131:234-9.
56. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, et al. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up. *Hum Reprod* 2013;28:1231-6.
57. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol* 2013;121:709-16.
58. Salvador S, Scott S, Francis JA, et al. No. 344-Opportunistic salpingectomy and other methods of risk reduction for ovarian/ fallopian tube/peritoneal cancer in the general population. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39:480-93.
59. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:812-9.
60. Rakha E, Wong SC, Soomro I, et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1683-90.
61. Whyte JS, Gurney EP, Curtin JP, et al. Lymph node dissection in the surgical management of atypical endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:176.e1-4.
62. Taşkın S, Kan O, Dai O, et al. Lymph node dissection in atypical endometrial hyperplasia. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2017;18:127-32.
63. Giede KC, Yen TW, Chibbar R, et al. Significance of concurrent endometrial cancer in women with a preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:896-901.
64. Vilos GA, Oraif A, Vilos AG, et al. Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:66-77.
65. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD006655.
66. Boyraz G, Başaran D, Salman MC, et al. Does preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia necessitate intraoperative frozen section consultation? *BalkanMed J* 2016;33:657-61.
67. Indermaur MD, Shoup B, Tebes S, et al. The accuracy of frozen pathology at time of hysterectomy in patients with complex atypical hyperplasia on preoperative biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:e40-2.
68. Morotti M, Menada MV, Moioli M, et al. Frozen section pathology at time of hysterectomy accurately predicts endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2012;125:536-40.
69. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, et al. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:499-505.
70. Montalto SA, Coutts M, Devaja O, et al. Accuracy of frozen section diagnosis at surgery in pre- malignant and malignant lesions of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(5):435-40.
71. Oz M, Ozgu E, Korkmaz E, et al. Utility of frozen section pathology with endometrial pre-malignant lesions. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:6053- 7.
72. Salman MC, Usubutun A, Dogan NU, et al. The accuracy of frozen section analysis at hysterectomy in patients with atypical endometrial hyperplasia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009;36(1):31-4.

73. Oda K, Koga K, Hirata T, et al. Risk of endometrial cancer in patients with a preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia treated with total laparoscopic hysterectomy. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2016;5:69-73.
74. Marcickiewicz J, Sunfeldt K. Accuracy of intraoperative gross visual assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:846-51.
75. Traen K, Holund B, Mogensen O. Accuracy of preoperative tumor grade and intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:739-41.
76. Frost JA, Webster KE, Bryant A, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9: CD007585.
77. Avcı ME, Sadik S, Ucar MG. A prospective study of rollerball endometrial ablation in the management of refractory recurrent symptomatic endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol Obstet Investig* 2012;74:282-7.
78. Kelly P, Dobbs SP, McCluggage WG. Endometrial hyperplasia involving endometrial polyps: Report of a series and discussion of the significance in an endometrial biopsy specimen. *BJOG* 2007;114:944- 50.
79. De Rijk SR, Steenbergen ME, Nieboer TE, et al. Atypical endometrial polyps and concurrent endometrial cancer: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2016;128:519-25.

Додаток І. Пояснення щодо настанов і рівнів доказовості

Green-top № 67 RCOG / BSGE 2016

Клінічні настанови — «це систематично розроблені положення, які допомагають лікарям та пацієнтам ухвалювати рішення щодо належного лікування конкретних захворювань». Кожна настанова розробляється системно з використанням стандартизованої методології. Подобиці цього процесу можна знайти у рекомендаціях з управління клінічною практикою № 1 *Розроблення настанов Green-top RCOG* (доступно на сайті RCOG за посиланням: <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>). Ці рекомендації у жодному разі не є чіткою та виключною інструкцією для ведення чи лікування пацієнтів. Їх необхідно оцінювати з урахуванням індивідуальних потреб пацієнтів, ресурсів та обмежень конкретного закладу, а також особливостей місцевої популяції. Є надія, що цей процес місцевої відповідальності допоможе впровадити ці настанови у повсякденну практику. Особлива увага приділяється аспектам, де є певна клінічна невизначеність та потрібні подальші дослідження.

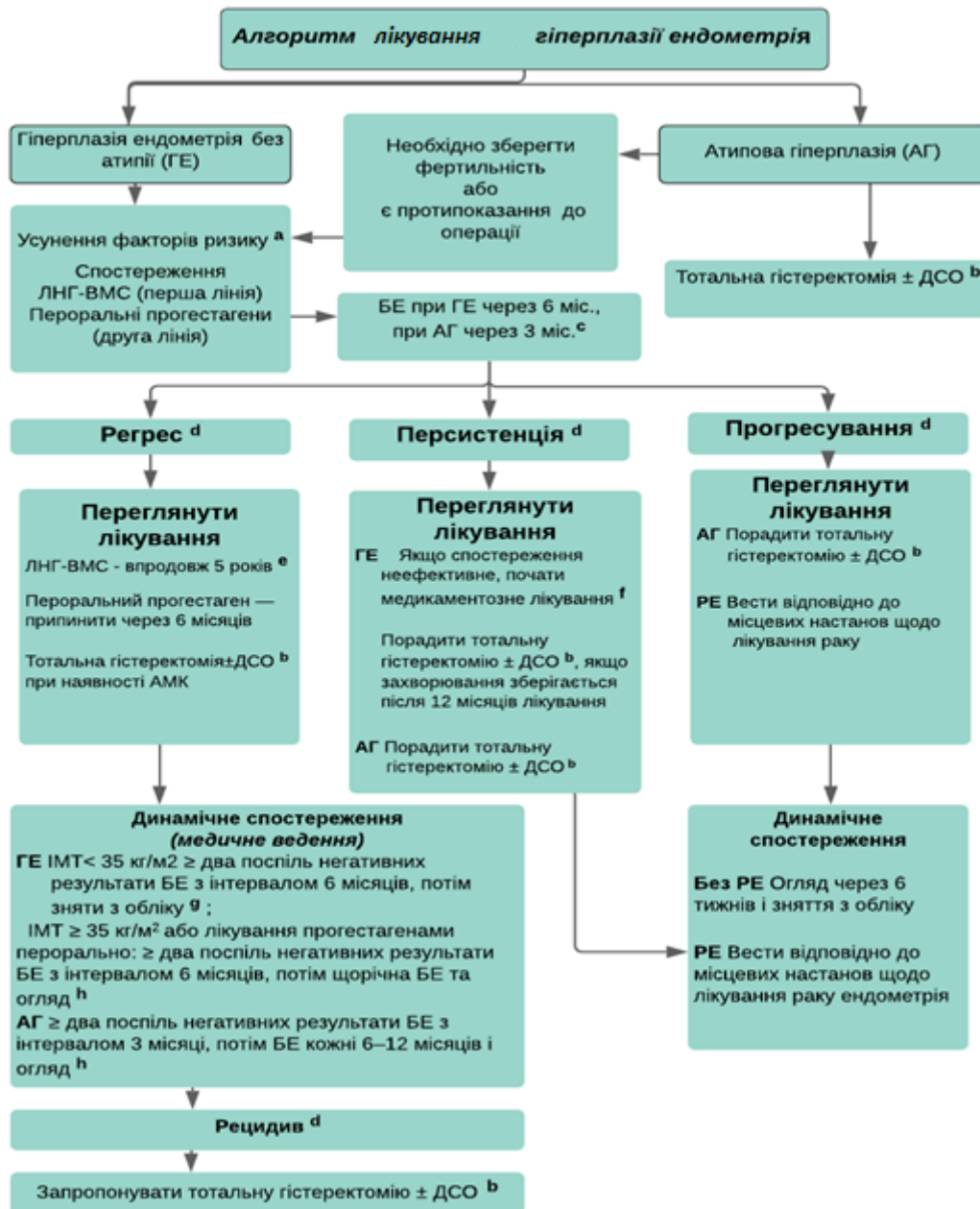
Докази, що використовуються у цій постанові, класифіковані за наведеною нижче схемою, а рекомендації сформульовані аналогічно стандартній схемі оцінювання сили.

Класифікація рівнів доказовості	Оцінювання сили рекомендацій
1++ Високоякісні мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або рандомізовані контрольовані дослідження з дуже низьким ризиком систематичної помилки	А Принаймні один мета-аналіз, систематичний огляд або рандомізоване контрольоване дослідження з рейтингом 1++, які безпосередньо стосуються цільової популяції; або систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень або сукупності доказів, що складається переважно з досліджень з рейтингом 1+, які безпосередньо стосуються цільової популяції та демонструють загальну узгодженість результатів
1+ Якісно проведені мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або рандомізовані контрольовані дослідження з низьким ризиком систематичної помилки	В Сукупність доказів, включно з дослідженнями з рейтингом 2++, які безпосередньо стосуються цільової популяції та демонструють загальну узгодженість результатів; або екстрапольованими даними досліджень з рейтингом 1++ або 1+
1– Мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або рандомізовані контрольовані дослідження з високим ризиком систематичної помилки	
2++ Високоякісні систематичні огляди досліджень типу «випадок - контроль» або когортних досліджень;	

Класифікація рівнів доказовості	Оцінювання сили рекомендацій
<p>високоякісні дослідження типу «випадок - контроль» або когортні дослідження з дуже низьким ризиком викривлення, систематичної помилки або випадковості та високою ймовірністю причинно-наслідкового зв'язку</p> <p>2+ Якісно проведені дослідження типу «випадок - контроль» або когортні дослідження з низьким ризиком викривлення, систематичної помилки або випадковості та помірною ймовірністю причинно-наслідкового зв'язку</p> <p>2- Дослідження типу «випадок - контроль» або когортні дослідження з високим ризиком викривлення, систематичної помилки або випадковості та значним ризиком відсутності причинно-наслідкового зв'язку</p> <p>3 Неаналітичні дослідження, наприклад звіти про випадки, серії випадків</p> <p>4 Думка фахівця</p>	<p>C Сукупність доказів, включно з дослідженнями з рейтингом 2+, які безпосередньо стосуються цільової популяції та демонструють загальну узгодженість результатів; або екстрапольованими даними досліджень з рейтингом 2++</p> <p>D Рівень доказовості 3 або 4; або екстрапольовані дані досліджень з рейтингом 2+</p> <p>Принцип належної практики</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Рекомендована передова практика, заснована на клінічному досвіді групи розробників настанов</p>

Додаток II. Алгоритм лікування гіперплазії ендометрія

Green-top № 67 RCOG / BSGE 2016



Примітки

а) До факторів ризику належать ожиріння, режими МГТ, терапія тамоксифеном та ановуляція.

б) Розгляньте можливість збереження яєчників, виходячи з віку, статусу менопаузи та побажань пацієнтки. Окрім випадків відсутності регресу ГЕ або стійкості симптомів АМК після нехірургічного лікування, тотальна гістеректомія може бути показана, якщо є (I) побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, (II) побоювання через недотримання режиму лікування чи подальшого спостереження або (III) побажання пацієнтки (наприклад, високий рівень тривожності).

с) Інтервал подальшого спостереження індивідуальний для кожної жінки з урахуванням вихідних факторів ризику, пов'язаних симптомів та відповіді на лікування.

d) *Регрес* - відсутність у зразках ендометрія ознак гіперплазії/зляжкисності або неінформативний зразок ендометрія з належним чином розміщеного пристрою для взяття зразків ендометрія (пайпель);

- *персистенція* - відсутність регресу або прогресування початкового підтипу гіперплазії ендометрія після 3 місяців та більше;

- *прогресування* - розвиток АГ або РЕ;

- *рецидив* - повернення ГЕ або АГ після одного або декількох негативних результатів біопсії ендометрія.

e) Загалом рекомендується продовжувати застосування ЛНГ-ВМС впродовж 5 років, особливо якщо ГЕ пов'язана з АМК або іншими вихідними факторами ризику^a та якщо немає побічних ефектів.

f) Почати медикаментозне лікування, якщо ГЕ спочатку не лікували. Рішення щодо продовження медикаментозного лікування необхідно ухвалювати після ретельного розгляду та обговорення з пацієнткою ризиків та переваг тривалого лікування проти тотальної гістеректомії з ДСО або без неї. Персистенцію тривалістю більше 12-ти місяців пов'язують зі значним ризиком виникнення зляжкисного новоутворення та високим ризиком недосягнення регресу, тому необхідно рекомендувати тотальну гістеректомію з ДСО або без неї.

g) У разі зняття з обліку проінформуйте пацієнтку щодо її передбачуваного індивідуального ризику рецидиву, необхідності й надалі застосовувати будь-які стратегії зниження ризику та звернутися на терміновий огляд до лікаря, якщо виникнуть нові епізоди АМК.

h) Розглянути доцільність постійного спостереження за станом ендометрія, продовження медикаментозного лікування або тотальної гістеректомії з ДСО або без неї, на основі вихідних факторів ризику, включно з ІМТ, симптомів АМК, вимог до фертильності, дотримання режиму лікування та подальшого спостереження, супутніх захворювань та оцінки співвідношення ризику й користі тотальної гістеректомії з ДСО або без неї.