

Rozrost gruczołowy endometrium u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą

Glandular hyperplasia of endometrium in women with hormonal replacement therapy

Marek Harasim¹, Dariusz Borowski²

¹Oddział Ginekologiczno-Położniczy Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej, Miejski Szpital Zespolony w Częstochowie; ordynator Oddziału: Sławomir Olek

²I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś

Przeгляд Menopauzalny 2011; 6: 487–492

Streszczenie

Krwawienie z dróg rodnych jest jedną z głównych skarg pacjentek zgłaszających się do ginekologa w okresie okołomenopauzalnym. Rozrost gruczołowy endometrium jest częstą przyczyną wystąpienia krwawienia z dróg rodnych diagnozowaną metodą histopatologiczną. Abrazja frakcjonowana kanału i jamy macicy nadal jest w Polsce najczęściej stosowaną metodą diagnozowania krwawień z dróg rodnych. Interesujący wydaje się ewentualny wpływ zrównoważonej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ; *hormone replacement therapy* – HRT) na częstość występowania rozrostu gruczołowego endometrium u kobiet stosujących tę terapię.

Cel pracy: Celem pracy było:

1. Porównanie częstości występowania rozrostu gruczołowego endometrium jako przyczyny acyklicznych krwawień z dróg rodnych u kobiet stosujących HTZ z występowaniem populacyjnym w tej samej grupie wiekowej.
2. Określenie ewentualnego związku między występowaniem rozrostu gruczołowego endometrium a schematem stosowania HTZ.

Materiał i metody: Materiał do badań stanowiło 1905 próbek wyskrobin z jamy macicy pobieranych drogą frakcjonowanego wytyżeczowania kanału i jamy macicy oraz wymazów cytologicznych z jamy macicy, pobieranych metodą szczoteczkową. Analizowano wyniki histopatologiczne pacjentek badanych w Zakładzie Diagnostyki Patomorfologicznej Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Sosnowcu przy ul. Swobodnej 8/5 (ZDP NZOZ) w latach 2005–2007. Do badań włączono pacjentki, u których krwawienie pozamiesiączne, będące powodem pobrania materiału do badań histopatologicznych, wystąpiło pomiędzy 45. a 53. r.ż. Materiał badany podzielono na dwie grupy: grupę I stanowiły przypadki krwawień pozamiesiącznych występujących u pacjentek stosujących HTZ; grupę II stanowiły przypadki krwawień z dróg rodnych u kobiet niesuplementowanych. Wśród 151 kobiet przyjmujących HTZ 77 stosowało ją metodą sekwencyjną, a 74 metodą ciągłą. Wśród kobiet leczonych schematem sekwencyjnym nie zaobserwowano ani jednego przypadku rozrostu gruczołowego endometrium. W grupie kobiet stosujących schemat ciągły zdiagnozowano 9 przypadków (12,2%) rozrostu gruczołowego prostego endometrium. W obu grupach nie zdiagnozowano ani jednego przypadku rozrostu gruczołowego złożonego oraz ani jednego przypadku atypii komórkowej. Nie znaleziono znamiennej statystycznie różnicy częstości występowania rozrostu gruczołowego endometrium u kobiet stosujących HTZ w czasie do 1 roku i powyżej tego okresu.

Wnioski:

1. Rozrost gruczołowy znamienne rzadziej występuje u kobiet stosujących HTZ w porównaniu z występowaniem populacyjnym.
2. Schemat sekwencyjny HTZ jest czynnikiem protekcyjnym w aspekcie powstania rozrostu gruczołowego endometrium

Słowa kluczowe: HTZ, krwawienie, rozrost endometrium.

Summary

Objectives: Abnormal uterine bleeding is one of the most common problems in the perimenopausal period. The most common cause of perimenopausal bleeding is endometrial hyperplasia (EH)

Adres do korespondencji:

Marek Harasim, ul. Parandowskiego 11, 42-200 Częstochowa, tel. +48 602 157 243, e-mail: emharasim@tlen.pl

The diagnosis of endometrial hyperplasia in Poland is still established by D&C (dilatation and curettage) and endometrial biopsy.

There are many controversies about the association between hormonal replacement therapy and development of endometrial hyperplasia.

The aim of this study was to evaluate the rate of EH in HRT taking patient population and to assess the correlation between endometrial hyperplasia and the type of HRT.

Material and methods: The study was performed at the Department of Histopathology of a non-public health care establishment in Sosnowiec. The study group was divided into two groups.

The first consisted of 151 women with abnormal uterine bleeding who took HRT (77 patients took cyclic HRT and 74 – continuous combined HRT).

The second group consisted of 1754 women with abnormal uterine bleeding without HRT.

The study group consisted of 1905 tissue samples (D&C and endometrial biopsy) taken from patients between 45 and 60 years old with abnormal uterine bleeding.

Result and conclusions: There is no case of EH in a group with cyclic HRT. There are 9 cases (12.2%) of simple EH in a group with continuous combined HRT. There is no case of complex EH in both HRT groups.

There is no statistical significance in occurrence of endometrial hyperplasia between women taking HRT for less or more than one year.

1. Occurrence of endometrial hyperplasia is significantly lower in the HRT group in comparison with the group without HRT.
2. Cyclic HRT is a preventing factor in development of endometrial hyperplasia.

Key words: hormonal replacement therapy, uterine bleeding, endometrial hyperplasia.

Wstęp

Zanikowe endometrium występujące w okresie okołomenopauzalnym w sprzyjających warunkach, jakie stwarza substytucja estrogenno-progestagenna, jest w stanie odtworzyć swój system immunologiczny i enzymatyczny. Prowadzi to do miejscowego, niezależnego od jajników wytwarzania hormonów steroidowych, prolaktyny, prostaglandyn i czynników wzrostu [1]. To zjawisko w aspekcie morfologicznym przejawia się jako rozrost komórek podścieliska, cewek gruczołowych i naczyń krwionośnych.

Dużą rolę w proliferacji błony śluzowej jamy macicy odgrywają czynniki wzrostowe, takie jak nabłonkowy czynnik wzrostu (*epidermal growth factor* – EGF), czynnik transformujący wzrostu alfa (*transforming growth factor alfa* – TGF-alfa), czynnik transformujący wzrostu beta (*transforming growth factor beta* – TGF-beta), czynniki wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor* – FGF), czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor* – IGF), leptyna czy tlenek azotu.

Rozrost gruczołowy błony śluzowej jamy macicy występuje najczęściej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym. Potwierdzono go histopatologicznie u ok. 5% kobiet po menopauzie [2]. Klinicznie manifestuje się w postaci atypowych krwawień z dróg rodnych, których nasilenie koreluje z postacią histologiczną rozrostu [3]. Rozrost gruczołowy jest rzadko spotykany u bezobjawowych pacjentek. Zjawisko to wg danych z piśmiennictwa występuje średnio u 8 na 1000 pacjentek poddanych badaniu przesiewowemu [3]. Rozrost gruczołowy pozostaje

w związku z otyłością, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, endogennym oraz egzogennym hiperestrogenizmem oraz u nieródek [3]. Makroskopowo rozrost gruczołowy często niewiele różni się od prawidłowej błony śluzowej jamy macicy, chyba że występuje w formie polipowatej [4]. Bywa, że przy cienkiej w badaniu ultrasonograficznym (USG) błonie śluzowej histologicznie stwierdza się obecność rozrostu gruczołowego. W wyniku łyżeczkowania jamy macicy uzyskuje się jednak zwykle dużą ilość materiału. Cechą charakterystyczną obrazu mikroskopowego jest zwiększenie liczby, wielkości oraz zmiana architektury cewek gruczołowych błony śluzowej jamy macicy [4]. W zależności od nasilenia zmian histopatologicznych rozrost gruczołowy wg Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) dzieli się na prosty i złożony [5].

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ; *hormone replacement therapy* – HRT) jest leczeniem preparatami hormonalnymi w przypadkach niedomogi gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zwyczajowo określenie to stosuje się dla leczenia niedomogi jajników preparatami o działaniu estrogenym i jeżeli to konieczne – estrogeno-progestagennym [6]. Podstawowym elementem HTZ są aktywnie działające estrogeny, których substytuowanie wymaga dodatkowo u kobiet z zachowaną macicą podawania gestagenów w celu zabezpieczenia przed potencjalnym ryzykiem transformacji nowotworowej endometrium.

Metaanaliza przeprowadzona w 1995 r. przez Udoffa i wsp. wskazuje na zmniejszenie się częstości krwawień z macicy w trakcie HTZ w przypadku terapii estrogeno-progestagenowej. Dobór odpowiedniego schematu

leczenia nastrocza często wielu problemów, związanych głównie z nieprawidłowymi krwawieniami z macicy. Występują one u 54% kobiet rozpoczynających terapię i u 30% ją kontynuujących. Dla sukcesu stosowanej substytucji ważny jest indywidualny dobór dawki hormonów, wybór drogi podania (doustna, przezskórna, donosowa lub dopochwowa), moment rozpoczęcia terapii oraz czas jej kontynuowania z uwzględnieniem wskazań, przeciwwskazań oraz objawów niepożądanych i powikłań terapii.

Cel pracy

Celem pracy było:

1. Porównanie częstości występowania rozrostu gruczołowego endometrium jako przyczyny acyklicznych krwawień z dróg rodnych u kobiet stosujących HTZ z występowaniem populacyjnym w tej samej grupie wiekowej.
2. Określenie ewentualnego związku między występowaniem rozrostu gruczołowego endometrium a schematem stosowania HTZ.

Materiał i metody

Materiał histopatologiczny pochodził z archiwum Zakładu Diagnostyki Patomorfologicznej Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Sosnowcu przy ul. Swobodnej 8/5 (ZDP NZOZ).

Analizie poddano 1905 próbek wyskrobin z jamy macicy pobieranych drogą frakcjonowanego wyłżeczowania kanału i jamy macicy oraz wymazów cytologicznych z jamy macicy, pobieranych metodą szczoteczkową. Materiał tkankowy utrwalano w zubożonym 10-proc. roztworze wodnym formaliny, następnie sporządzano preparaty mikroskopowe rutynową techniką parafinową, barwiąc je hematoksyliną i eozyną. Do oceny używany był mikroskop świetlny Olympus. Badany materiał oceniał jeden diagnosta. Materiał cytologiczny pobierany szczoteczką *uterobrush* rozprawdzano na szkiełku podstawowym i utrwalano patentowym utrwalaczem w aerozolu, a w dalszej kolejności barwiono rutynowo metodą Papanicolau z zastosowaniem barwnika EA 36. Preparaty cytologiczne oceniał jeden diagnosta. W celu określenia diagnozy histopatologicznej posługiwano się standardowymi kryteriami diagnostycznymi, uwzględniając podziały chorób ustalone przez WHO [7]. W grupie pacjentek przyjmujących HTZ uzyskiwano od lekarzy leczących informacje dotyczące czasu stosowania HTZ i sposobu podawania leku. Dane personalne pacjentek, z wyjątkiem wieku, nie podlegały analizie. Każdy przypadek był kodowany jedynie numerem badania. Analizowano wyniki histopatologiczne pacjentek badanych w ZDP NZOZ w latach 2005–2007. Do badania włączono grupę pacjentek, u których krwa-

wienie pozamiesiączne, będące powodem pobrania materiału do badań histopatologicznych, wystąpiło pomiędzy 45. a 60. r.ż.

Rozpoznanie histopatologiczne podzielono na dwie grupy. Pierwsza to rozrost gruczołowy endometrium, z podgrupami prosty i złożony. Druga grupa to pozostałe patologie jamy macicy (błona śluzowa wydzielnicza, błona śluzowa zanikowa, polipy błony śluzowej, zapalenie, rak, zaburzone przemiany błony śluzowej).

Analizie nie poddano rozpoznań będących jedynie opisem lub takich, w przypadku których patolog podawał informację o małej wartości diagnostycznej preparatu. Wyeliminowano również te przypadki, co do których nie dysponowano podstawowymi danymi klinicznymi, takimi jak: wiek pacjentki, data ostatniej miesiączki, stosowane leczenie.

Materiał badany podzielono na dwie grupy:

1. Grupę I stanowiły przypadki krwawień pozamiesiącznych u pacjentek stosujących HTZ.
2. Grupę II stanowiły przypadki krwawień pozamiesiącznych u pacjentek, które nie stosowały HTZ.

Badany materiał sortowano, wykorzystując komputerowy system baz danych. W obliczeniach statystycznych zastosowano test *t*-Studenta dla zmiennych niepowiązanych i dla rozkładu normalnego oraz test U Manna-Whitneya, gdy rozkłady nie miały cech rozkładu normalnego. Częstość występowania zdarzeń oceniano testem χ^2 z poprawką Yatesa i dokładnym testem Fishera. Test Yatesa stosowano, gdy liczebność oczekiwana była < 10 , natomiast Fishera – gdy liczebność oczekiwana była < 5 . Jako znamiennej statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki badań

Grupa I

Grupa I obejmowała 151 przypadków. Siedemdziesiąt siedem z nich stosowało terapię sekwencyjną (przedział wieku 45.–51. r.ż.), a 74 terapię ciągłą (przedział wieku 49.–53 r.ż.).

W podgrupie kobiet stosujących schemat ciągły zdiagnozowano 9 przypadków (12,2%) rozrostu gruczołowego prostego endometrium. W obu podgrupach nie zdiagnozowano ani jednego przypadku rozrostu gruczołowego złożonego oraz ani jednego przypadku atypii komórkowej. Nie znaleziono znamiennej statystycznie różnicy częstości występowania rozrostu gruczołowego endometrium u kobiet stosujących terapię w czasie do 1 roku i powyżej tego okresu.

Grupa II

Grupa II obejmowała 1754 przypadki w przedziale wiekowym 45.–53. r.ż. Rozrost gruczołowy prosty endometrium rozpoznano w 285 przypadkach krwawień

Tab. I. Spektrum rozpoznań patomorfologicznych w grupach I i II

| | Grupa I | | Grupa II | | Porównanie grup |
|----------------------------|---------|-------|----------|-------|-----------------|
| | liczba | % | liczba | % | |
| rozrost prosty | 9 | 6,0 | 285 | 16,2 | $p < 0,001$ |
| rozrost złożony bez atypii | 0 | 0,0 | 12 | 0,7 | NS |
| rozrost złożony z atypią | 0 | 0,0 | 12 | 0,7 | NS |
| pozostałe patologie | 142 | 94 | 1445 | 82,4 | – |
| razem | 151 | 100,0 | 1754 | 100,0 | |

NS – nieistotne statystycznie.

Tab. II. Grupa I – spektrum rozpoznań histopatologicznych w rozbiciu na metodę sekwencyjną i ciągłą

| | Sekwencyjna | | Ciągła | | Porównanie grup |
|----------------------------|-------------|-------|--------|-------|-----------------|
| | liczba | % | liczba | % | |
| rozrost prosty | 0 | 0,0 | 9 | 12,2 | $p < 0,001$ |
| rozrost złożony bez atypii | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | – |
| rozrost złożony z atypią | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | – |
| pozostałe patologie | 77 | 100,0 | 65 | 87,8 | – |
| razem | 77 | 100,0 | 74 | 100,0 | |

Tab. III. Grupa I – spektrum rozpoznań histopatologicznych w rozbiciu w zależności od czasu stosowania hormonalnej terapii zastępczej

| | Do roku | | Powyżej roku | | Porównanie grup |
|----------------------------|---------|------|--------------|-----|-----------------|
| | liczba | % | liczba | % | |
| rozrost prosty | 5 | 11,1 | 4 | 3,8 | NS |
| rozrost złożony bez atypii | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | – |
| rozrost złożony z atypią | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | – |

NS – nieistotne statystycznie.

pozamiesiącznych (16,2%). Rozrost złożony endometrium bez cech atypii komórkowej rozpoznano w 12 przypadkach (0,7%). Rozrost gruczołowy złożony atypowy zdiagnozowano również w 12 przypadkach (0,7%).

Dyskusja

U kobiet stosujących HTZ w badaniu USG obserwuje się wolno postępujące zwężenie błony śluzowej, które jest przez długi czas znamienne słabiej wyrażone niż u kobiet nieleczonych [8]. Błona śluzowa jamy macicy diagnozowana histologicznie w okresie okołomenopauzalnym wykazuje zmniejszenie liczby gruczołów w stosunku do okresu normalnej aktywności hormonalnej jajników. Jednocześnie komórki gruczołowe stają się mniejsze, o skąpej cytoplazmie, pęcherzykowym położonym centralnie jądrze komórkowym, nieco silniej wybarwiającym się hematoksyliną. Komórki podścieliska są ściśle ułożone, a ich rozmiary ulegają redukcji. Obserwuje się tzw. zanik z pozornym mnożeniem jąder komórkowych. Liczba naczyń krwionośnych ulega redukcji, a ich ściany pogrubiają się. Stosowanie substytucji hormonalnej odsuwa w czasie starczy zanik endometrium.

W prezentowanym materiale rozrost gruczołowy złożony zdiagnozowano jedynie w grupie II. Rozrost gruczołowy prosty w grupie I stwierdzono w 6,0% rozpoznań. W grupie II patologię tę rozpoznano w 16,2% przypadków. Różnica występowania tej patologii w obu badanych grupach jest znamienna statystycznie. Szczególną uwagę zwraca fakt, że u kobiet przyjmujących HTZ metodą sekwencyjną nie ujawniono żadnego przypadku rozrostu gruczołowego prostego.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić protekcyjny wpływ zrównoważonej substytucji hormonalnej na endometrium pod kątem ryzyka wystąpienia rozrostu gruczołowego – wykazano znamienne statystycznie różnicę występowania tej patologii w obu grupach. Nie wykazano znamienności statystycznej częstości występowania rozrostu gruczołowego endometrium u kobiet stosujących HTZ do 1 roku i powyżej tego okresu. W grupie kobiet stosujących HTZ w metodzie sekwencyjnej nie wykazano ani jednego przypadku rozrostu gruczołowego prostego. W porównaniu z grupą kobiet leczonych w schemacie ciągłym różnica jest znamienna statystycznie.

W piśmiennictwie można znaleźć liczne doniesienia potwierdzające opisane zależności. Autorzy węgierscy

w pracy z 2007 r. przeanalizowali 5893 przypadki krwawień z dróg rodnych u kobiet w wieku okołomenopauzalnym stosujących HTZ i niestosujących HTZ. W grupie kobiet stosujących w sposób ciągły oraz metodą sekwencyjną terapię nie stwierdzili w żadnym przypadku rozrostu gruczołowego złożonego z atypią lub bez atypii, odnotowując jedynie przypadki rozrostu gruczołowego prostego [9]. Autorzy szwedzcy w publikacji z 2006 r. potwierdzili bezpieczeństwo stosowania przeskórnej terapii ciągłej, nie stwierdzając ani jednego przypadku rozrostu gruczołowego ani raka endometrium w grupie 50 kobiet krwawiących w trakcie długotrwałej 96-tygodniowej terapii [10]. Wyniki te potwierdzili również autorzy brytyjscy w grupie 33 kobiet w wieku 50–63 lat, stosujących ciągłą i sekwencyjną terapię przeskórną [11]. Autorzy niemieccy, badając zastosowanie drospirenonu w złożonej estrogenowo-progestagennej terapii zastępczej, również nie znaleźli żadnego przypadku rozrostu gruczołowego w przypadkach krwawień podczas terapii, sygnalizując jednocześnie duży odsetek zaniku/inaktywacji błony śluzowej [12]. Autorzy amerykańscy w publikacji z 2002 r. zaobserwowali krwawienie z dróg rodnych u 20% pacjentek poddanych 12-miesięcznej terapii estrogenowo-progestagennej. Były to przypadki leczenia zarówno schematem ciągłym, jak i sekwencyjnym. Autorzy ci nie odnotowali ani jednego przypadku rozrostu gruczołowego [13]. Autorzy fińscy w publikacji z 2004 r. potwierdzili brak zwiększenia ryzyka rozrostu gruczołowego w czasie długotrwałej 5-letniej sekwencyjnej terapii hormonalnej, obserwując 1 przypadek rozrostu gruczołowego prostego i żadnego przypadku rozrostu złożonego [14]. Grubb i wsp. w publikacji z roku 2003 stwierdzili ryzyko wystąpienia rozrostu gruczołowego < 1% podczas stosowania złożonej terapii składającej się z estrogenów skoniugowanych i trimegestonu [15]. Autorzy greccy przebadali 124 pacjentki stosujące niskodawkową terapię hormonalną w porównaniu z grupą kontrolną 130 pacjentek niestosujących żadnej terapii. W świetle badań USG i histologicznych nie znaleźli ani jednego przypadku rozrostu gruczołowego i raka inwazyjnego w grupie badanej, potwierdzając bezpieczeństwo niskodawkowej, zrównoważonej terapii hormonalnej [16]. Autorzy szwajcarscy, wykorzystując diagnostykę USG i histeroskopową, przebadali grupę 428 kobiet w wieku pomenopauzalnym, u których wystąpiło krwawienie z dróg rodnych, porównując grupę kobiet stosujących terapię zastępczą z grupą kontrolną. Negatywny wynik histeroskopii uzyskano u 99,9% kobiet leczonych. W grupie kontrolnej 38,9% wyników histeroskopii było pozytywnych w aspekcie rozrostu gruczołowego i procesu nowotworowego endometrium [17]. Również wcześniejsze doniesienia wskazują na protekcyjny wpływ zrównoważonej HTZ na funkcję endometrium. Badania autorów chińskich, brytyjskich i szwedzkich wskazują na występowanie rozrostu gruczołowego prostego u kobiet stosujących terapię

w zakresie od 0,2% do 5,4% [18–21], przy pojedynczych przypadkach rozrostu gruczołowego złożonego (0,7%) [21]. W piśmiennictwie nie znaleziono doniesień określających estrogenowo-progestagenową HTZ jako czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia rozrostu gruczołowego endometrium, co potwierdzono w powyższej publikacji. W świetle uzyskanych wyników i doniesień z piśmiennictwa można rekomendować sekwencyjny schemat stosowania HTZ jako czynnik protekcyjny wystąpienia rozrostu gruczołowego endometrium.

Wnioski

1. Rozrost gruczołowy znamienne rzadziej występuje u kobiet stosujących HTZ w porównaniu z występowaniem populacyjnym.
2. Schemat sekwencyjny HTZ jest czynnikiem protekcyjnym w aspekcie powstania rozrostu gruczołowego endometrium.

Piśmiennictwo

1. Iosif CS, Bekassy Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 257-60.
2. Leather AT, Savvas M, Studd JW. Endometrial histology and bleeding patterns after 8 years of continuous combined estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1008-10.
3. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-7.
4. von Dadelszen P, Gillmer MD, Gray MD, et al. Endometrial hyperplasia and adenocarcinoma during tibolone (Livial) therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 158-61.
5. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1984; 311: 1273-5.
6. Kim TJ, Kim HS, Park CT, et al. Clinical evaluation of follow-up methods and results of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) detected on cervicovaginal Pap smears. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 292-8.
7. Gompel C, Silverberg SG. *Pathology in Gynecology and Obstetrics*. J. B. Lippincott Company. Philadelphia 1994.
8. Bedner R, Rzepka-Górska I. [Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial and uterine cavity changes in perimenopausal women]. *Ginekol Pol* 2002; 73: 985-90.
9. Magyar Z, Berkes E, Csapo Z, Papp Z. Effect of hormone replacement therapy on postmenopausal endometrial bleeding. *Pathol Oncol Res* 2007; 13: 351-9.
10. Samsioe G, Boschitsch E, Concin H, et al.; Estalis 50/140 Study Group. Endometrial safety, overall safety and tolerability of transdermal continuous combined hormone replacement therapy over 96 weeks: a randomized open-label study. *Climacteric* 2006; 9: 368-79.
11. Cameron ST, Glasier AF, Gebbie A, et al. Comparison of a transdermal continuous combined and an interrupted progestogen HRT. *Maturitas* 2006; 53: 19-26.
12. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl 3): 19-27.
13. Curran MP, Wagstaff AJ. Spotlight on estradiol and norgestimate as hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Treat Endocrinol* 2002; 1: 127-9.
14. Erkkola R, Kumento U, Lehmuskoski S, et al. No increased risk of endometrial hyperplasia with fixed long-cycle oestrogen-progestogen therapy after five years. *J Br Menopause Soc* 2004; 10: 9-13.
15. Grubb G, Spielmann D, Pickar J, Constantine G. Clinical experience with trimegestone as a new progestin in HRT. *Steroids* 2003; 68: 921-6.
16. Iatrakis G, Tsionis C, Antoniadis S, Kourounis G. Effect on endometrium of combined oestrogen-progestogen replacement therapy of 1 mg 17be-

- ta-estradiol and 0.5 mg norethisterone acetate. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31: 50-2.
17. Bachmann LM, ter Riet G, Clark TJ, et al. Probability analysis for diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding: an approach for a rational diagnostic workup. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 564-9.
 18. Chang TC, Chen M, Lien YR, et al. Comparison of the difference in histopathology and cell cycle kinetics among the postmenopausal endometrium treated with different progestins in sequential-combined hormone replacement therapy. *Menopause* 2003; 10: 172-8.
 19. Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG* 2000; 107: 1392-400.
 20. Lindgren R, Mattsson LA, Andersson K, et al. Transvaginal ultrasonography and endometrial histology in peri- and postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 421-6.
 21. Feeley KM, Wells M. Hormone replacement therapy and the endometrium. *J Clin Pathol* 2001; 54: 435-40.