

# Hiperplasia endometrial e câncer do endométrio

Adriana Yoshida<sup>1</sup>, Luís Otávio Zanatta Sarian<sup>1</sup>, Liliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade<sup>1</sup>

## Descritores

Hiperplasia endometrial/diagnóstico; Hiperplasia endometrial/terapia; Câncer de endométrio/diagnóstico; Câncer de endométrio/terapia; Câncer de corpo uterino

## Como citar?

Yoshida A, Sarian LO, Andrade LA. Hiperplasia endometrial e câncer do endométrio. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Ginecologia, no. 76/ Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica).

1. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

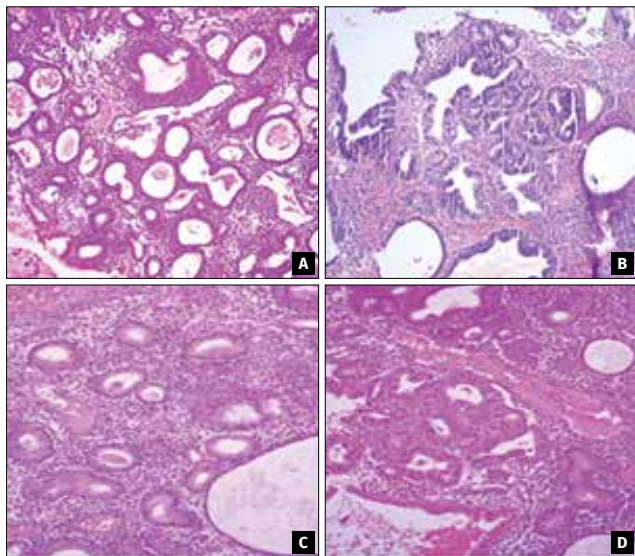
\* Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da Febrasgo. Protocolo Febrasgo de Ginecologia nº 76, acesse: <https://www.febrasgo.org.br/protocolos>

## INTRODUÇÃO

A hiperplasia endometrial (HE), CID-10 N85.0, é uma entidade nosológica que representa todo um espectro de alterações endometriais morfológicas. Estima-se que a incidência de HE seja de aproximadamente três vezes a de câncer endometrial (CE), CID-10 C54. Ela é caracterizada por aumento da relação glândula-estroma endometrial quando comparada ao endométrio proliferativo normal. A relevância do conhecimento dessa doença reside na associação do risco de progressão para o CE, além de a forma hiperplasia atípica ser considerada uma lesão precursora do CE do tipo endometrióide. Além disso, a HE e o CE compartilham fatores de risco similares.<sup>(1)</sup> A HE subdivide-se em 1) hiperplasia benigna e 2) hiperplasia atípica ou neoplasia intraepitelial endometrial (HA/NIE) (Figura 1).<sup>(2)</sup> Com relação ao câncer de corpo uterino, no Brasil, foram estimados, para o ano de 2016, 6.950 casos novos, com risco estimado de 6,74 casos a cada cem mil mulheres.<sup>(3)</sup> No mundo, o câncer de corpo uterino é a segunda neoplasia ginecológica mais incidente, com incidência de 319.605 casos e 76.160 mortes estimadas em 2012.<sup>(4)</sup> A classificação histológica do CE, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), subdivide os tumores nos seguintes tipos histológicos: 1) carcinoma endometrióide; 2) carcinoma mucinoso; 3) carcinoma seroso; 4) carcinoma de células claras; 5) tumores neuroendócrinos (subdivididos em tumores neuroendócrinos de baixo grau e de alto grau); 6) adenocarcinoma misto; 7) carcinoma indiferenciado; 8) carcinoma desdiferenciado (Figura 2).<sup>(2)</sup> O tratamento para a HE e o CE costuma ser curativo na maior parte das vezes.

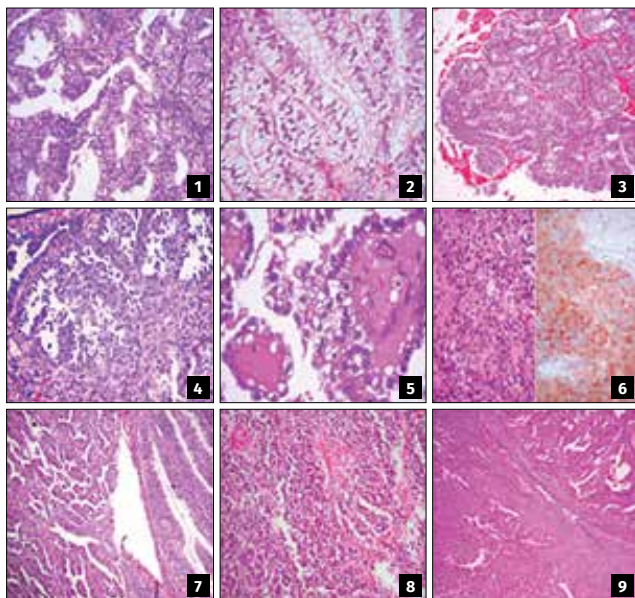
## ETIOLOGIA

O principal fator de risco para o CE, assim como para a HE, é a exposição prolongada a estrógenos, sem oposição da progesterona. Desconsiderando as situações de uso clínico de estrógenos exógenos (ex.: tratamento dos sintomas climatéricos, uso de tamoxifeno para o tratamento de câncer de mama), essa situação ocorre mais comumente em duas circunstâncias: 1) obesidade e 2) síndrome dos ovários policísticos (SOP). A obesidade atinge níveis epidêmicos no mundo desenvolvido e também nas regiões em desenvolvimento, contribuindo para o aumento da incidência da neoplasia.<sup>(5,6)</sup> Na pré-menopausa, a produção cíclica de estrógenos pelos ovários leva à proliferação do endométrio. Na pós-menopausa, o tecido adiposo periférico constitui o principal local de síntese do estrogênio. Outros fatores, como *diabetes mellitus* (DM), hipertensão arterial sistêmica, a própria idade (o CE é mais frequente na pós-menopausa), nuliparidade, infertilidade, idade precoce da menarca, idade tardia da menopausa e a história familiar/predisposição genética (síndrome de Lynch), também devem ser considerados.<sup>(7)</sup> As mulheres com SOP apresentaram aumento de risco estatisticamente significativo de CE em metanálise envolvendo estudos observacionais.<sup>(8)</sup> É importante ressaltar que existem vários fatores confundíveis associados na população de mulheres com SOP dos estudos, como obesidade, DM, inflamação, síndrome metabólica. No entanto, atualmente, prevalece um consenso de que mulheres com SOP, em amenorreia, têm risco aumentado para HE e CE.<sup>(9)</sup>



Em A, hiperplasia endometrial sem atipia: maior densidade glandular, com glândulas cisticamente dilatadas e revestidas por epitélio do tipo proliferativo. Em B, hiperplasia endometrial atípica ou neoplasia intraepitelial endometrial: maior densidade glandular, com glândulas justapostas e relação glândula/estroma > 1, glândulas com arquitetura mais complexa. Em C, hiperplasia endometrial sem atipia. Em D, hiperplasia endometrial atípica, demonstrando o diferente aspecto arquitetural da mucosa, em comparação com a figura C, com maior densidade glandular e atipia celular.

**Figura 1.** Tipos de hiperplasia endometrial



1. Adenocarcinoma endometriode bem diferenciado ou de baixo grau; 2. Adenocarcinoma endometriode secretor; 3. Adenocarcinoma mucinoso do endométrio; 4. Adenocarcinoma seroso ou do tipo 2; 5. Adenocarcinoma de células claras ou do tipo 2; 6. Carcinoma neuroendócrino de pequenas células, com expressão imuno-histoquímica de cromogranina, marcador neuroendócrino; 7. Carcinoma do endométrio do tipo misto (seroso + endometriode); 8. Carcinoma indiferenciado; 9. Carcinoma desdiferenciado: a linha pontilhada separa a área de carcinoma endometriode com glândulas, da área indiferenciada.

**Figura 2.** Tipos histológicos do carcinoma de endométrio

## FISIOPATOLOGIA

O endométrio pode receber estímulo de estrógenos sem oposição da progesterona por diversas vias ou mecanismos: 1) iatrogênico (ex.: reposição hormonal apenas com estrógenos); 2) produção de estrógenos por meio de tumores funcionais (ex.: tumor da célula da granulosa); 3) perimenopausa, que cursa com níveis elevados de hormônio folículo-estimulante (FSH), diminuição da reserva ovariana, ciclos anovulatórios frequentes; 4) obesidade, que cursa com resistência à insulina, aumento dos níveis de insulina, diminuição dos níveis da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG, do inglês *sex hormone binding globulin*), aromatização de andrógenos para estrógenos; 5) SOP, que cursa com hiperinsulinemia, aumento da relação hormônio luteinizante (LH)/FSH, hiperandrogenemia e ciclos anovulatórios.<sup>(10)</sup> O estrogênio leva à proliferação das glândulas endometriais, atuando como um agente promotor. O processo pode ser revertido pela administração de terapia com progestágenos, que podem agir como agentes supressores. Em pacientes de risco, um clone mutante pode se desenvolver em glândulas endometriais fenotipicamente normais. Esse clone mutante pode ser selecionado e progredir com auxílio dos estrógenos sem oposição da progesterona. Com o acúmulo de dano genético, fenômeno esse ainda não completamente elucidado, o clone mutante pode proliferar, causando progressão para HA/NIE. Modificadores endócrinos podem levar à involução da HA/NIE (ex.: progestágeno). A mulher pode apresentar espessamento endometrial em exame de ultrassom (US) transvaginal com sangramento uterino anormal. Com o contínuo acúmulo de múltiplos eventos genéticos, a HA/NIE pode progredir para transformação de CE.<sup>(10)</sup>

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de HE ou CE é feito mediante a avaliação histológica de tecido endometrial. As mulheres com HA/NIE ou CE classicamente apresentam sangramento pós-menopausa, ou seja, aquele quando transcorreram pelo menos 12 meses desde o último período menstrual, em mulheres que não estão sob terapia hormonal (TH) para sintomas climatéricos. Já as pacientes na pré-menopausa ou perimenopausa apresentam sangramento intermenstrual ou menstruação prolongada e frequentemente têm antecedente de menstruação irregular, disfuncional, que sugere anovulação.<sup>(1)</sup> As mulheres em uso de TH devem ser investigadas quando apresentarem sangramento não programado. Essas mulheres com os sintomas supradescritos devem ser submetidas à anamnese completa, aos exames físico e ginecológico, incluindo o exame especular para a visualização do colo uterino e vagina.<sup>(1)</sup> O US transvaginal é o exame complementar inicial para a medida da espessura da linha endometrial. O espessamento endometrial  $\geq 4$  mm deve ser investigado. Se  $< 4$  mm, deve-se atentar para a persistência dos sintomas.<sup>(1)</sup> A biópsia de endométrio com

Pipelle® pode ser realizada no ambulatório e a histeroscopia (B) é indicada para casos em que as mulheres não tiveram condições para biópsia endometrial ambulatorial (ex.: estenose cervical, intolerância ao exame ambulatorial por dor) ou para aquelas de alto risco para CE.<sup>(1)</sup> Sangramento pós-menopausa recorrente deve ser investigado com histeroscopia com biópsia endometrial (D), e a histerectomia deve ser considerada em casos de sangramento pós-menopausa recorrente não explicados.<sup>(1)</sup> Não há evidência na literatura atual para se realizar rastreamento de CE nas mulheres assintomáticas, da população geral.<sup>(11)</sup> Quanto às mulheres de alto risco para CE, o seguimento de rotina para mulheres assintomáticas obesas, com SOP, DM, infertilidade, nuliparidade ou menopausa tardia, não é recomendado.<sup>(11)</sup> Mulheres com tumores das células da granulosa do tipo adulto que não foram submetidas à histerectomia devem ter biópsia de endométrio realizada. Se não houver evidência de doença, não há necessidade de realizar mais exames.<sup>(11)</sup> Pacientes que foram submetidas a tratamento de carcinoma de ovário, com preservação da fertilidade, também, devem ter uma amostra endometrial no momento do diagnóstico.<sup>(11)</sup> O rastreamento de rotina para usuárias de tamoxifeno assintomáticas não é recomendado.<sup>(11)</sup> Para as mulheres portadoras de mutação da síndrome de Lynch, o seguimento com exame ginecológico, US transvaginal e biópsia de endométrio deve ser oferecido e iniciado aos 35 anos, repetido anualmente até a realização da histerectomia.<sup>(11)</sup> A histerectomia com salpingo-ooforectomia profilática, realizada preferentemente por meio de cirurgia minimamente invasiva (CMI), deve ser oferecida às portadoras de mutação para síndrome de Lynch aos 40 anos de idade.<sup>(11)</sup>

## TRATAMENTO

As pacientes com hiperplasia benigna (HB) têm risco de progredir para CE de menos de 5% em 20 anos, e a maioria dos casos de HB regride espontaneamente durante o seguimento.<sup>(12)</sup> Portanto, para essas pacientes, a observação apenas com biópsias de endométrio, para avaliar a regressão da HB, deve ser considerada, sobretudo se alguns fatores de risco puderem ser revertidos. No entanto, o tratamento com progestágenos resulta em maior taxa de regressão da doença quando comparada apenas com observação.<sup>(12)</sup> O sistema intrauterino (SIU) liberador de levonorgestrel é a primeira linha de tratamento, porque apresenta maior taxa de regressão com menos efeitos colaterais.<sup>(12)</sup> As mulheres que não quiserem usar o SIU podem ser tratadas com progestágenos contínuos, como acetato de medroxiprogesterona 10 a 20 mg/dia ou noretisterona 10 a 15 mg/dia.<sup>(12)</sup> Progestágenos cíclicos não devem ser usados para esse tratamento.<sup>(12)</sup> A histerectomia é indicada para mulheres com HB nos seguintes casos: quando não desejam preservar a fertilidade e tiveram progressão para HA/NIE, quando não apresentaram regressão histológica da HB, mesmo

após 12 meses de tratamento, nos casos de recidiva com HE após término do tratamento, quando os sintomas de sangramento persistirem, ou quando a paciente não deseja ou não adere ao seguimento.<sup>(12)</sup>

As mulheres com HA/NIE devem ser submetidas à histerectomia com ou sem salpingo-ooforectomia bilateral, preferentemente, por via laparoscópica devido ao risco de uma neoplasia maligna não diagnosticada ou progressão para CE.<sup>(12)</sup> Para as mulheres que desejam preservar a fertilidade ou não são candidatas à cirurgia, a primeira linha de tratamento é o SIU liberador de levonorgestrel, e os progestágenos orais como segunda melhor alternativa.<sup>(12)</sup> (B) Quando a prole estiver completa, a histerectomia deve ser oferecida, uma vez que o risco de recorrência da doença é alto e há possibilidade de progressão para CE.<sup>(12)</sup>

O quadro 1 elenca o estadiamento do CE da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO).<sup>(13)</sup> O tratamento cirúrgico para CE estágio I é a histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral para tumores G1 ou G2 do tipo endometriode, aparentemente confinados ao útero. Todavia, haverá uma proporção de mulheres que irá necessitar de tratamento adjuvante ou reabordagem cirúrgica devido ao grau histológico subestimado na biópsia pré-operatória, ou pela presença de fatores de risco para recorrência no exame histológico final do tumor.<sup>(1)</sup> Não há evidência para a realização de linfonodectomia em mulheres com CE de baixo risco.<sup>(1)</sup> O quadro 2 lista as características dos grupos de risco para recorrência, modificado de Colombo *et al.*<sup>(11)</sup> A abordagem cirúrgica é feita preferentemente por CMI devido à menor taxa de morbidade pós-operatória e menos dias de internação, em comparação à laparotomia.<sup>(1)</sup> A cirurgia por robótica não parece ser inferior à laparoscopia para o tratamento do CE, mas está associada a um custo maior.<sup>(1)</sup> A histerectomia radical é uma alternativa para a histerectomia simples associada à radioterapia para as pacientes com doença em estágio II, mas o grau de radicalidade deve ser limitado a garantir as margens livres de tumor. As pacientes com tumores estágio II devem ser submetidas à linfonodectomia pélvica e para-aórtica.<sup>(1)</sup> O estadiamento cirúrgico incluindo linfonodectomia pélvica e para-aórtica e biópsia de omento é apropriado para as mulheres com CE grau histológico 3 e CE não endometriode,<sup>(1)</sup> e a CMI pode ser usada para tratar esses casos.<sup>(1)</sup> A ressecção cirúrgica completa de toda doença visível em pacientes com CE estágio III ou IV pode ser considerada em pacientes selecionadas, com condições clínicas e cirúrgicas adequadas, uma vez que evidências limitadas mostram aumento da sobrevivência nesses casos.<sup>(1)</sup> A linfonodectomia sistemática deveria ser realizada em vez de palpção e retirada dos linfonodos aumentados somente.<sup>(1)</sup> A cirurgia pode ser apropriada para pacientes com doença avançada inicialmente que responderam à quimioterapia neoadjuvante.<sup>(1)</sup>

Não há necessidade de tratamento adjuvante com radioterapia para CE endometriode de baixo risco.<sup>(1)</sup> Para

**Quadro 1.** Estadiamento do carcinoma de endométrio da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

Estádio	Descrição
<b>I</b>	Tumor limitado ao corpo uterino
<b>IA</b>	Tumor limitado ao endométrio ou < 50% de invasão miometrial
<b>IB</b>	≥50% de invasão miometrial
<b>II</b>	Tumor invade o estroma cervical, mas não se estende além do útero
<b>III</b>	Tumor com extensão local e/ou regional
<b>IIIA</b>	Tumor envolve a serosa uterina e/ou anexo(s)
<b>IIIB</b>	Envolvimento parametrial ou vaginal
<b>IIIC</b>	Metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
<b>IIIC1</b>	Metástases para linfonodos pélvicos
<b>IIIC2</b>	Metástases para linfonodos para-aórticos com ou sem metástases para linfonodos pélvicos
<b>IV</b>	Metástases intra ou extra-abdominais
<b>IVA</b>	Invasão da bexiga ou mucosa intestinal
<b>IVB</b>	Metástases a distância (incluindo metástase intra-abdominal e/ou para linfonodos inguinais)

Fonte: Traduzido e adaptado de FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2014;125(2):97-8.<sup>(13)</sup>

pacientes do grupo de risco intermediário, na ausência de invasão linfovascular, não há benefício da radioterapia externa com relação à sobrevida global quando comparada com a braquiterapia. Apesar de a radioterapia externa diminuir o risco de recorrência local, pode ter impacto negativo na qualidade de vida das pacientes.<sup>(1)</sup> As pacientes com CE endometriode de alto risco podem apresentar melhora da sobrevida e diminuição da recorrência pélvica ao serem submetidas à radioterapia externa adjuvante, porém com redução da qualidade de vida, em longo prazo, pela radioterapia pélvica. As mulheres devem pesar os prós e contras da terapêutica.<sup>(1)</sup> A braquiterapia vaginal pode reduzir o risco pequeno de recorrência vaginal após cirurgia de CE, porém a braquiterapia não confere aumento na sobrevida.<sup>(1)</sup> A quimioterapia adjuvante, com esquema baseado em platina, pode ser uma opção para as pacientes com CE endometriode de alto risco de recorrência, porém com probabilidade baixa de aumento da sobrevida.<sup>(1)</sup> O tratamento com quimioterapia neoadjuvante é controverso e poderia ser aplicado em pacientes com CE avançado, que não são candidatas à cirurgia como tratamento primário.<sup>(1)</sup> O esquema quimioterápico neoadjuvante é composto por carboplatina e paclitaxel.<sup>(1)</sup> A radioterapia externa com ou sem braquiterapia ou ainda a braquiterapia isolada são opções de tratamento para as pacientes com CE que não podem ser operadas.<sup>(1)</sup>

**Quadro 2.** Classificação de grupos de risco para guiar o tratamento adjuvante do câncer de endométrio

Grupos de risco para recorrência	Características
<b>Baixo</b>	CE endometriode estágio I, grau 1 ou 2, <50% de invasão miometrial, invasão linfovascular (-)
<b>Intermediário</b>	CE endometriode, grau 1 ou 2, >50% de invasão miometrial, invasão linfovascular (-)
<b>Intermediário alto</b>	CE endometriode estágio I, grau 3, <50% de invasão miometrial, independente do <i>status</i> de invasão linfovascular CE endometriode, grau 1 ou 2, invasão linfovascular (+), independente do grau de invasão miometrial
<b>Alto</b>	CE endometriode estágio I, grau 3, ≥ 50% de invasão miometrial, independente do <i>status</i> de invasão linfovascular CE estágio II CE endometriode estágio III, sem doença residual CE seroso ou células claras, ou indiferenciado ou carcinosarcoma
<b>Avançado</b>	CE estágio III com doença residual e CE estágio IVA
<b>Metastático</b>	CE estágio IVB

Fonte: Traduzido e validado de Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(1):2-30.<sup>(11)</sup>

Por sua vez, o tratamento hormonal é indicado para CE endometriode avançado ou recorrente,<sup>(11)</sup> sendo mais efetivo para tumores endometriodes grau 1 ou 2.<sup>(11)</sup> A positividade para receptor de estrogênio e/ou progesterona pode ser um fator preditivo de resposta à terapia endócrina,<sup>(11)</sup> portanto, o ideal é que fosse determinada por biópsia da doença recorrente antes de iniciar o tratamento, e isso devido à possibilidade de haver diferenças no *status* dos receptores hormonais entre o tumor primário e o metastático.<sup>(11)</sup> O tratamento hormonal é a primeira linha de terapia sistêmica para pacientes com tumores com receptores hormonais positivo grau 1 ou 2, sem progressão rápida da doença.<sup>(11)</sup> O acetato de medroxiprogesterona 200 mg por dia ou acetato de megestrol 160 mg por dia são os progestágenos recomendados.<sup>(11)</sup>

Mulheres com CE endometriode G1 com <50% de profundidade de invasão miometrial, que desejam preservar a fertilidade, podem ser manejadas conservadoramente, com envolvimento de uma equipe multidisciplinar, em centro especializado.<sup>(1)</sup> O diagnóstico histológico, nesse caso, deve ser feito por patologista especializado.<sup>(11)</sup> A ressonância magnética pélvica é necessária para avaliar

a profundidade de invasão miometrial e excluir comprometimento dos ovários, sendo o US transvaginal, realizado por examinador especializado, uma alternativa.<sup>(11)</sup> (C) O tratamento medicamentoso recomendado é com acetato de medroxiprogesterona 400 a 600 mg/dia ou megestrol 160 a 320 mg/dia, mas o tratamento com SIU liberador de levonorgestrel, associado ou não ao análogo de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH, do inglês *gonadotropin-releasing hormone*), também pode ser considerado. As biópsias de endométrio devem ser frequentes no primeiro ano e bianuais nos anos subsequentes.<sup>(1)</sup>

Para mulheres com CE não endometrióide (alto risco), por exemplo, carcinomas seroso ou de células claras após-estadiamento completo: 1) Deve-se considerar quimioterapia adjuvante;<sup>(11)</sup> 2) Para estágio Ia, invasão linfovascular ausente, considerar braquiterapia vaginal somente sem quimioterapia;<sup>(11)</sup> 3) Para estágio  $\geq$ Ib, considerar radioterapia externa além da quimioterapia, sobretudo para acometimento linfonodal por neoplasia.<sup>(11)</sup>

## RECOMENDAÇÕES FINAIS

1. As características típicas da mulher acometida por HE ou CE (presentes, concomitantemente, em cerca de 80% dos casos, são: obesidade, diabetes, hipertensão e sangramento vaginal na pós-menopausa).
2. Hiperplasia atípica e neoplasia intraepitelial endometrial (HA/NIE) devem ser consideradas sinônimos para efeitos de avaliação de risco para CE e tratamento.
3. A avaliação histológica de tecido endometrial está indicada para mulheres com sangramento na pós-menopausa, pacientes na pré-menopausa ou perimenopausa, naquelas que apresentam sangramento intermenstrual ou com menstruação prolongada e, frequentemente, com antecedente de menstruação irregular, disfuncional, que sugere anovulação.
4. O US transvaginal é o exame complementar inicial para a medida da espessura da linha endometrial. O espessamento endometrial  $\geq$ 4 mm deveria ser investigado. Se  $<$ 4 mm, deve-se atentar para a persistência dos sintomas.
5. Não há evidência na literatura atual para se realizar rastreamento de CE nas mulheres assintomáticas da população geral.
6. Mulheres com hiperplasia benigna têm chance de progressão para CE menor que 5% e podem ser tratadas conservadoramente, se passíveis de acompanhamento rigoroso.
7. Mulheres com HA/NIE devem ser submetidas à histerectomia, com ou sem anexectomia

bilateral, preferencialmente, por via endoscópica; o tratamento conservador pode ser aplicado, excepcionalmente, com SIU liberador de levonorgestrel.

8. O tratamento para CE estágio I, com menos de 50% de invasão miometrial, é histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral, desde que sejam tumores G1 e G2. Para estadiamentos mais avançados, combinações de ampliação cirúrgica com radio/quimioterapia e hormonioterapia serão necessárias.

## REFERÊNCIAS

1. Sundar S, Balega J, Crosbie E, Drake A, Edmondson R, Fotopoulou C, et al. BGCS uterine cancer guidelines: recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;213:71-97.
2. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R World Health Organization Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, 4th ed. Lyon France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press; 2014.
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2016. Incidência de câncer no Brasil. Câncer do corpo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
4. World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. Lyon: IARC; c2018. [cited 2018 Aug 19]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
5. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-81.
6. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(4):571-9.
7. Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, et al.; SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):385-92.
8. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):748-58.
9. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28-38-e25.
10. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017;23(2):232-54.
11. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(1):2-30.
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline no. 67: Management of endometrial hyperplasia [Internet]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2016. [cited 2018 Aug 19]. Available from: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg\\_67\\_endometrial\\_hyperplasia.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf).
13. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;125(2):97-8.