

Terapi Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System pada Penyakit Ginekologis

Dwi Erin, Rizki Hanriko, Eliza Techa
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (LNG-IUS) merupakan alat kontrasepsi berbentuk seperti huruf T yang melepaskan 20 µg LNG ke dalam uterus per hari selama 5 tahun. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (LNG-IUS) dapat menyebabkan kadar serum level LNG yang rendah, namun secara lokal memiliki kadar yang tinggi di endometrium dan menyebabkan endometrium inaktif. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (LNG-IUS) yang awalnya didesain sebagai alat kontrasepsi telah banyak digunakan untuk berbagai penyakit ginekologis, seperti perdarahan haid banyak, endometriosis, leiomioma, adenomiosis, hiperplasia endometrium, dan karcinoma endometrium stadium awal.

Kata kunci: Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System, adenomiosis, kanker endometrium, hiperplasia endometrium, endometriosis, leiomioma

Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Therapy On Gynecological Disease

Abstract

Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (LNG-IUS) is a T-shaped contraceptive device that releases 20 µg LNG into the uterus per day for 5 years. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (LNG-IUS) can cause low serum levels of LNG but locally high levels of endometrium and causing inactive endometrium. The Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (LNG-IUS) originally designed as a contraceptive has been widely used for various gynecological diseases, such as multiple menstrual bleeding, endometriosis, leiomyomas, adenomyosis, endometrial hyperplasia, and early-stage endometrial carcinoma.

Keywords: Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System, adenomyosis, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, endometriosis, leiomyomas

Korespondensi: Dwi Erin | Jl. Ahmad Yani, No 30, Metro | HP 082186159550 e-mail:dwierin3@gmail.com

Pendahuluan

Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (LNG-IUS) yang awalnya dibuat pada pertengahan tahun 1970, merupakan alat kontrasepsi yang sangat efektif, aman, reversible, dan dapat dipergunakan jangka panjang.¹ Penggunaan LNG-IUS telah disetujui meliputi penggunaan untuk kontrasepsi, pengobatan perdarahan haid banyak, pengobatan dismenorea, dan proteksi endometrium pada wanita menopause yang dalam pengobatan terapi sulih hormon. LNG-IUS merupakan alat berbentuk seperti huruf T yang melepaskan 20 µg LNG ke dalam uterus per hari selama 5 tahun.² LNG-IUS dapat menyebabkan kadar serum level LNG yang rendah namun secara lokal memiliki kadar yang tinggi di endometrium dan jaringan penunjangnya. Hal ini menyebabkan terjadinya desidualisasi stroma, penipisan mukosa, dan supresi dari pertumbuhan endometrium yang menyebabkan endometrium inaktif.³ Telah di demonstrasikan

bahwa LNG-IUS selain memiliki efektivitas kontrasepsi yang tinggi, juga dapat mengobati penyakit-penyakit ginekologis yang berkaitan dengan perdarahan haid yang banyak dan dismenore, yang meliputi endometriosis, leiomioma, adenomiosis, hiperplasia endometrium, dan kanker endometrium stadium dini.^{4,5}

Isi

Perdarahan Haid Banyak

Perdarahan haid banyak, yang didefinisikan sebagai perdarahan lebih dari 80mL dalam satu siklus haid merupakan masalah kesehatan yang umum pada wanita. Histerektomi sering menjadi pilihan terapi, meskipun beberapa pendekatan alternatif seperti asam traneksamat, anti inflamasi non steroid, danazol, pil KB kombinasi, progestin, dan LNG-IUS juga dapat berhasil. Hurskainen, melakukan penelitian acak selama 5 tahun untuk membandingkan hasil klinis dan

biaya yang diperlukan untuk penggunaan LNG-IUS dan histerektomi dalam terapi perdarahan haid banyak. LNG-IUS dinyatakan lebih efektif dibandingkan dengan siklik progestin, dimana efek samping lebih sering terjadi pada penggunaan siklik progestin, sehingga tingkat kepuasan pada pengguna LNG-IUS lebih tinggi. Perbandingan antara LNG-IUS dengan histerektomi menunjukkan bahwa LNG-IUS lebih efektif dalam hal biaya dan tidak ada perbedaan yang signifikan dari kualitas hidup kedua kelompok tersebut.^{6,7}

LNG-IUS merupakan alternatif yang baik dari tindakan operatif, seperti histerektomi dan ablasi endometrial dalam mengatasi perdarahan haid banyak. ESHRE Capri Workshop grup, merekomendasikan LNG-IUS atau terapi medis lainnya digunakan sebagai terapi awal perdarahan menstrual banyak. Secara keseluruhan, LNG-IUS terbukti lebih efektif dalam menekan terjadinya jumlah perdarahan saat menstruasi, dapat ditoleransi dengan baik, memiliki angka kepuasan yang cukup tinggi, serta efektif dalam hal biaya.⁸ Saat ini, LNG-IUS dipertimbangkan sebagai lini pertama dalam terapi perdarahan menstrual yang banyak.⁹

Endometriosis

Endometriosis berkaitan dengan dismenorea, dispareunia, nyeri panggul non-siklik, dan subfertilitas. Endometriosis merupakan penyakit kronis yang memiliki tingkat kekambuhan 10% sampai 15% pada tahun pertama setelah perawatan bedah konservatif, dan 40% - 50% setelah 5 tahun.^{10,11} Kekambuhan merupakan masalah yang penting, dimana operasi ulangan dapat berdampak secara signifikan pada kualitas hidup pasien dan membahayakan kesuburan di masa yang akan datang.¹² Untuk memperpanjang interval bebas gejala dan mencegah reoperasi biasanya diberikan terapi hormon pasca bedah. Gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonis, danazol, pil KB kombinasi, dan progestin adalah terapi hormon yang umum digunakan untuk penanganan nyeri yang berhubungan dengan endometriosis. GnRH agonis merupakan standar emas untuk pengobatan ajuvan endometriosis.¹³ Pengobatan tersebut sering perlu dilanjutkan bertahun-tahun sampai diinginkan terjadinya kehamilan. Meskipun efektif, hypoestrogenism yang disebabkan oleh GnRH agonis terkait dengan efek samping yang sistemik, yang dapat mempengaruhi kepatuhan

berobat dan menghalangi penggunaan jangka panjang. Dengan demikian, pilihan terapi baru, termasuk LNG-IUS, sedang dieksplorasi.^{14,15}

Mekanisme kerja dari LNG-IUS untuk nyeri terkait endometriosis. Salah satunya adalah efek yang lokal pada endometrium ektopik akibat dari berkurangnya reseptor estrogen dan progesteron akibat inhibisi sintesis dan ekspresi reseptor estrogen dan progestin.^{16,17} Kemungkinan lain adalah efek langsung pada endometrium eutopik oleh karena inhibisi dari endometrium produksi estrogen yang disebabkan faktor pertumbuhan atau protein mengikat faktor pertumbuhan, yang mengakibatkan efek anti-proliferatif, atrofi kelenjar dan desidualisasi¹⁸ atau, efek dari LNG-IUS dalam penurunan angiogenesis vaskular lokal, penurunan sumbatan pembuluh darah panggul, dan peningkatan apoptosis, penurunan aktivitas makrofag pada cairan peritoneal dan modifikasi dalam produksi sitokin yang bertanggung jawab untuk pemeliharaan lesi dan nyeri.¹⁹

LNG-IUS pertama digunakan untuk dismenorea yang berhubungan dengan endometriosis. Meskipun demikian, keuntungan lain dari LNG-IUS, yaitu bahwa tidak terkait dengan hypoestrogenism dan kemungkinan penggunaan jangka panjang, maka dapat digunakan pada pasien nyeri panggul kronis yang berhubungan dengan endometriosis yang belum menginginkan untuk hamil.²⁰

Leiomioma

Leiomioma adalah tumor jinak ginekologi yang paling umum pada wanita usia reproduksi, menimbulkan gejala antara lain perdarahan haid banyak, dismenorea, tekanan dan nyeri panggul, dan disfungsi reproduksi, meskipun banyak pula pasien yang asimtomatik.^{21,22}

Dalam berbagai studi, LNG-IUS digunakan untuk pasien leiomioma yang berhubungan dengan perdarahan haid banyak. Modalitas pengobatan ini digunakan terutama untuk kasus-kasus perdarahan haid banyak yang disebabkan oleh leiomioma.²³ Penggunaan LNG-IUS jangka panjang dapat mengurangi terjadinya kasus mioma baru dan mioma yang operasi dibandingkan dengan copper T.^{23,24} Ada beberapa keterbatasan penggunaan LNG-IUS untuk wanita dengan leiomyoma, antara lain pada leiomioma yang menyebabkan distorsi rongga rahim atau kasus mioma submukosa.²⁵ Tingkat ekspulsi LNG-IUS pada wanita dengan

leiomioma berkisar antara 0-20%, dan lebih tinggi daripada mereka yang tidak memiliki leiomioma (0- 3%). Tingkat ekspulsi yang lebih tinggi juga didapati pada wanita dengan volume uterus yang lebih besar dibandingkan dengan volume yang lebih kecil.^{26,27}

Adenomyosis

Adenomyosis merupakan adanya kelenjar endometrium heterotopik dan stroma pada miometrium, yang merupakan penyebab umum terjadinya perdarahan haid banyak dan dismenorea. Terapi definitif adalah histerektomi. Namun terapi alternatif termasuk pil KB, danazol, GnRH agonis, LNG-IUS, ablasi/reseksi endometrium, embolisasi arteri uterina, dan resonansi magnetik dipandu fokus USG juga dapat dipertimbangkan.²⁸

Ozdegirmenci, *et al* melakukan evaluasi penggunaan LNG-IUS pada 25 pasien dengan perdarahan haid banyak yang terkait dengan adenomyosis, dan menemukan bahwa 92% menunjukkan penurunan *pictorial blood loss assesment chart* (PBAC) dan berkurangnya gejala dismenorea, bersamaan dengan peningkatan hemoglobin, hematokrit dan kadar serum feritin yang signifikan²⁹, terjadi pengurangan ketebalan zona *junctional* dan skor VAS, meskipun tidak ada perubahan signifikan dalam volume uterus. Membandingkan LNG-IUS dengan histerektomi dengan *prospective randomized trial*, hasilnya menunjukkan bahwa kelompok LNG-IUS mengalami peningkatan hemoglobin yang signifikan dan dengan peningkatan kualitas hidup yang lebih baik pada tahun pertama.³⁰

Sebagai kesimpulan, LNG-IUS merupakan pilihan pengobatan yang efektif untuk manajemen dismenorea dan perdarahan haid banyak pada pasien dengan diagnosis klinis adenomyosis. Dengan demikian, dapat menjadi alternative pengobatan yang praktis selain histerektomi.³⁰

Hiperplasia endometrium

Hiperplasia endometrium yaitu perubahan morfologis dan biologis pada endometrium sebagai akibat dari stimulasi estrogen yang terus menerus tanpa disertai oleh tingkat progesteron yang mencukupi.³¹ Pada wanita usia reproduksi, anovulasi kronis, yang sering terjadi pada wanita dengan sindrom ovarium polikistik, merupakan penyebab tersering dari stimulasi estrogen endogen.³¹ Terapi hormonal merupakan manajemen standar pada hiperplasia

endometrium non atipik dengan fakta bahwa potensi keganasan yang rendah, tingkat resolusi spontan cukup tinggi, dan respon terhadap terapi hormon juga cukup baik.^{32,33}

Dalam kasus atipikal hiperplasia endometrium, total histerektomi dengan atau tanpa *bilateral salpingo-oophorectomy* adalah pilihan terapi saat ini.³⁴ Namun, Terapi hormonal dapat dipilih untuk pasien dengan hiperplasia endometrium atipikal menginginkan untuk mempertahankan kesuburan atau pada pasien yang sulit untuk dilakukan tindakan pembedahan karena penyakit komorbid yang menyertai.³⁵ Jenis hormon yang dapat menjadi pilihan terapi antara lain progestin, modulator reseptor estrogen selektif, aromatase inhibitor, dan GnRH agonis.³⁵ Di antara terapi tersebut, progestin yang paling sering digunakan karena lebih aman dan dapat melestarikan fungsi uterus dibandingkan dengan histerektomi.³⁶ Namun demikian, akibat efek samping sistemik dan kepatuhan pengobatan yang kurang, menyebabkan uji klinis terapi progestin untuk atipikal hiperplasia endometrium.³⁶

Dibandingkan dengan progestin oral, LNG-IUS dalam banyak studi telah ditemukan memiliki efek samping sistemik yang lebih sedikit dan efektifitas yang lebih tinggi untuk pengobatan hiperplasia endometrium.³⁶

Kanker endometrium stadium awal

Kanker endometrium sebagian besar kasus didiagnosa pada wanita postmenopause, dan 14% pasien premenopause, di antaranya 3-5% berusia di bawah 40 tahun, 70% dari itu yakni 3-5% merupakan nullipara pada saat diagnosis.³⁷ Pada pemeriksaan histologis, 84% dari semua kanker endometrium adalah adenokarsinoma endometrioid, yang biasanya memiliki prognosis yang baik.³⁸ Kanker endometrium pada wanita muda paling sering terjadi pada tahap dini, juga biasanya merupakan well-differentiated dan tipe endometrioid yang memiliki prognosis yang baik.³⁹ Pengobatan standar saat ini adalah histerektomi totalis dan salpingo-ooforektomi bilateral dengan atau tanpa *surgical staging*.⁴⁰

Namun, data dari beberapa studi menunjukkan bahwa untuk pasien dengan kanker klinis tahap awal dengan keinginan untuk memelihara kesuburan, terapi hormon merupakan terapi alternatif yang efektif.⁴¹ Progestin adalah pilihan pengobatan pertama untuk kanker endometrium.⁴² Progestin memiliki efek diferensiasi sekresi kelenjar endometrium,

menghambat fungsi reseptor estrogen dan mitosis sel endometrium, serta mempromosikan terjadinya apoptosis selain itu, beberapa progestin memiliki efek anti-angiogenik.⁴²

Terapi hormon dengan LNG-IUS dan suplementasi progestin oral tampaknya menjadi pilihan yang aman dan cukup efektif untuk pasien kanker endometrium stadium dini yang ingin mempertahankan fungsi reproduksi.⁴³ Namun, mengingat bahwa angka kekambuhan lebih besar dari 40%, wanita yang telah memiliki anak harus mempertimbangkan histerektomi, yang tetap merupakan terapi standar.⁴³

Ringkasan

Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (LNG-IUS) merupakan alat kontrasepsi yang aman, reversible, dan dapat dipergunakan jangka panjang. LNG-IUS selain memiliki efektifitas kontrasepsi yang tinggi, juga dapat mengobati penyakit-penyakit ginekologis yang berkaitan dengan perdarahan haid yang banyak dan dismenore, yang meliputi endometriosis, leiomioma, adenomiosis, hiperplasia endometriosis, dan kanker endometrium stadium dini.

LNG-IUS dapat menyebabkan kadar serum level LNG yang rendah namun secara lokal memiliki kadar yang tinggi di endometrium dan jaringan penunjangnya. Hal ini menyebabkan terjadinya desidualisasi stroma, penipisan mukosa, dan supresi dari pertumbuhan endometrium yang menyebabkan endometrium inaktif.^{4,5}

LNG-IUS adalah terapi alternatif dari tindakan operatif, seperti histerektomi dan ablasi endometrial dalam mengatasi perdarahan haid banyak.⁸ LNG-IUS terbukti lebih efektif dalam menekan terjadinya jumlah perdarahan saat menstruasi.⁹

Terapi LNG-IUS merupakan pilihan terhadap nyeri terkait endometriosis. Salah satunya adalah efek yang lokal pada endometrium ektopik akibat dari berkurangnya reseptor estrogen dan progesteron akibat inhibisi sintesis dan ekspresi reseptor estrogen dan progestin.^{16,17}

Terapi LNG-IUS dapat juga sebagai pilihan terapi pada Leiomioma yang menimbulkan gejala antara lain perdarahan haid banyak, dismenorea, tekanan dan nyeri panggul, dan disfungsi reproduksi.^{21,22} Penggunaan LNG-IUS jangka panjang dapat mengurangi terjadinya

kasus leiomioma baru dan leiomioma yang operasi dibandingkan dengan copper T.^{23,24}

LNG-IUS dapat dipilih untuk pasien dengan hiperplasia endometrium atipikal yang menginginkan mempertahankan kesuburan, karena dapat melestarikan fungsi uterus dibandingkan dengan histerektomi, selain itu LNG-IUS memiliki efek samping sistemik yang lebih sedikit dan efektifitas yang lebih tinggi untuk pengobatan hiperplasia endometrium.³⁶

Terapi LNG-IUS pada kanker endometrium stadium dini menjadi pilihan yang aman dan cukup efektif bagi penderita yang ingin mempertahankan fungsi reproduksi.⁴³ Namun, karena angka kekambuhan yang besar, wanita yang menderita kanker endometrium stadium dini dan telah memiliki anak harus mempertimbangkan histerektomi, yang tetap merupakan terapi standar.⁴³

Simpulan

Manfaat non-kontrasepsi dari LNG-IUS, terutama efek pada perdarahan haid banyak dan dismenorea, serta pilihan untuk penggunaan selama 5 tahun, sebagai alternatif kontrasepsi jangka panjang. LNG-IUS telah terbukti menjadi modalitas pengobatan yang efektif untuk berbagai kondisi ginekologi: perdarahan haid banyak karena idiopatik, maupun yang terkait dengan mioma atau adenomiosis, nyeri panggul akibat endometriosis atau adenomiosis, serta hiperplasia endometrium dan kanker endometrium stadium dini. Namun, diperlukan penelitian dalam skala yang lebih besar untuk membandingkan dengan pengobatan konvensional, dengan follow up jangka panjang.

Daftar Pustaka

1. Salem RM. New attention to the IUD: expanding women's contraceptive options to meet their needs. *Popul Rep B* 2006;1-26.
2. Mirena [Internet]. Wayne, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; c2013 [cited 2013 Feb 15]. Available from: http://berlex.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Mirena_PI.pdf.
3. Kim MK, Yoon BS, Park H, Seong SJ, Chung HH, Kim JW, et al. Conservative treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: pilot study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:673-7.

4. Inki P. Long-term use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2007;75:S161-6.
5. Heikinheimo O, Gemzell-Danielsson K. Emerging indications for the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:3-9.
6. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004;291:1456-63.
7. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD002126.
8. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update* 2008;14:197-208.
9. Espey E. Levonorgestrel intrauterine system: first-line therapy for heavy menstrual bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:184-5.
10. Evers JL, Dunselman GA, Land JA, Bouckaert PX. Is there a solution for recurrent endometriosis? *Br J Clin Pract Suppl* 2008;72:45-50.
11. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009;15:441-61.
12. Park HJ, Koo YA, Yoon BK, Choi D. Postoperative long-term maintenance therapy with oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone analog treatment in women with ovarian endometrioma. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:34-9.
13. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000346.
14. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003678.
15. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod. Revisi* 2004 ;16:2399-402.
16. Nilsson CG, Luukkainen T, Arko H. Endometrial morphology of women using a d-norgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril Rev* 2007;29:397-401.
17. R, Salmi A, Paavonen J, Teperi J, Rutanen E. Expression of sex steroid receptors and Ki-67 in the endometria of menorrhagic women: effects of intrauterine levonorgestrel. *Mol Hum Reprod* 2003;6:1013-8.
18. Luukkainen T. The levonorgestrel intrauterine system: therapeutic aspects. *Steroids. Rev* 2005;65:699-702.
19. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575-80.
20. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003678
21. Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guzinski GM. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med* 1996;41:483-90.
22. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet . Revisi* 2004;357:293-8.
23. Murat Naki M, Tekcan C, Ozcan N, Cebi M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device insertion ameliorates leiomyoma-dependent menorrhagia among women of reproductive age without a significant regression in the uterine and leiomyoma volumes. *Fertil Steril* 2010;94:371-4.
24. Kriplani A, Awasthi D, Kulshrestha V, Agarwal N. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116:35-8.
25. Backman T, Huhtala S, Luoto R, Tuominen J, Rauramo I, Koskenvuo M. Advance information improves user satisfaction with the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol* 2002;99:608-13.
26. Lee SY, Kim MK, Park H, Yoon BS, Seong SJ, Kang JH, et al. The effectiveness of levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of endometrial hyperplasia in Korean women. *J Gynecol Oncol* 2010;21:102-5.

27. Rosa e Silva JC, de Sa Rosa e Silva AC, Candido dos Reis FJ, Manetta LA, Ferriani RA, Nogueira AA. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device for the symptomatic treatment of uterine myomas. *J Reprod Med* 2005;50:613-7.
28. Rabinovici J, Stewart EA. New interventional techniques for adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:617-36.
29. Vereide AB, Kaino T, Sager G, Arnes M, Orbo A. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2006;101:214-23.
30. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertil Steril* 2011;95:497-502.
31. Whiteman MK, Zapata LB, Tepper NK, Marchbanks PA, Curtis KM. Use of contraceptive methods among women with endometrial hyperplasia: a systematic review. *Contraception* 2010;82:56-63.
32. Orbo A, Arnes M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I, Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecol Oncol* 2008;111:68-73.
33. Tabata T, Yamawaki T, Yabana T, Ida M, Nishimura K, Nose Y. Natural history of endometrial hyperplasia. Study of 77 patients. *Arch Gynecol Obstet* 2002 ;265:85-8.
34. 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.
35. Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:259-64.
36. Leitaio MM, Barakat RR. Advances in the management of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011;120:489- 92.
37. Benagiano G, Brosens I, Carrara S. Adenomyosis: new knowledge is generating new treatment strategies. *Womens Health (Lond Engl)* 2009;5:297-311.
38. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:S105-43.
39. Benshushan A. Endometrial adenocarcinoma in young patients: evaluation and fertility-preserving treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;117:132-7.
40. Cade TJ, Quinn MA, Rome RM, Neesham D. Progestogen treatment options for early endometrial cancer. *BJOG* 2010;117:879-84.
41. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004;95:133-8.
42. Saegusa M, Okayasu I. Progesterone therapy for endometrial carcinoma reduces cell proliferation but does not alter apoptosis. *Cancer* ;83:111-21.
43. 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.