

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.05.044

绝经前子宫内膜癌保留生育功能治疗及前瞻性进展 *

张 阳 王 晶[△] 刘天伯 姜亮亮 唐萌萌 王宇熙

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院妇科 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要:对于未生育子宫内膜癌患者的保守治疗目前存在较多争议,首先药物剂量,给药方式,治疗时间等尚无明确标准,又因其复发率较高,患者完成分娩后是否需要切除子宫尚无定论。通过阅读大量文献及临床前瞻性研究,药物治疗主要以低剂量为主,治疗时间一般约 9-12 个月,治疗方面除传统单纯口服激素治疗外,近年来又逐步开展单独左炔诺孕酮宫内节育器治疗,宫内节育器与促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)联合治疗,宫腔镜手术与激素联合治疗等。后续通过辅助生殖技术也使怀孕率逐年升高。研究表明,现阶段对于绝经前子宫内膜癌保留生育功能的治疗是非常有希望的,但仍需大量临床试验来逐步完善治疗策略。本文结合临床实践体会和文献报道,重点就其适应证选择、治疗前评估、治疗方案、疗效评价、病情监测、治疗后的生育问题等做一综述如下。

关键词:子宫内膜癌;绝经前女性;保留生育功能;激素治疗

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)05-989-05

Updates on Conservative Management and Prospective Study of Endometrial Cancer*

ZHANG Yang, WANG Jing[△], LIU Tian-bo, JIANG Liang-liang, TANG Meng-meng, WANG Yu-xi

(Department of Gynaecology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT: The treatment of premenopausal patients with endometrial cancer has not yet been standardized, first of all, drug dosage, drug intake, treatment time and so on, there are no clear standards. Secondly, because of the high recurrence rate, it is unclear whether the patient needs to be removed after delivery. By reading a large number of literature and clinical prospective study, the main drug treatment is given priority to with low dose, treatment time is generally about 9-12 months. In addition to the traditional simple oral hormone therapy, in recent years, the treatment of LNG-IUS, the LNG-IUS and GnRHa combined therapy, hysteroscopic surgery and hormone combination therapy are gradually carried out. And through assisted reproductive technology, the success rate of pregnancy is increasing after treatment. Research shows that the treatment of premenopausal endometrial cancer is very promising at present, but a large number of clinical trials are needed to improve the treatment strategy. In this paper, by combining with clinical practice and the literature, we do a review about indication selection, pretreatment evaluation, treatment plan, curative effect evaluation, condition monitoring, and the problems that need to be faced after birth.

Key words: Endometrial Carcinoma; Premenopausal women; Fertility-Preserving; Hormone therapy

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)05-989-05

前言

子宫内膜癌(Endometrial Carcinoma EC)是发生于子宫内膜上皮的一组恶性肿瘤,多发生于绝经后妇女,近年来,由于饮食和生活方式的改变,糖尿病风险因素的增加,发病率明显上升且同时伴有低龄化趋势,15 % EC 患者为绝经前妇女,4 % EC 患者年龄在 40 岁以下,其中 88 % 未生育^[6]。因此绝经前 EC 患者保留生育功能的治疗的问题被日益关注,其中以激素治疗最为广泛接受。本文通过查阅既往关于治疗绝经前 EC 文献及实验,总结保留生育功能治疗 EC 的相关进展,从而希望

在临床工作中,对绝经前 EC 患者制定更加合理个体化的治疗方案,满足患者生育需求。

1 绝经前 EC 患者保留生育治疗的评估

绝经前 EC 患者要求保留生育功能的治疗需满足一定条件,当患者提出保留生育功能治疗时,临床医生应详细了解患者病史对其进行评估,以明确其患者年龄、身体状况是否适合激素治疗,有无其他器质性疾病或药物过敏史,既往有无激素治疗病史。最重要的是明确 EC 的病理类型及期别。同时,要使患者必须认识到手术才是 EC 的标准治疗方法,并愿意承担激

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81502225)

作者简介:张阳(1990-),女,硕士研究生,主要研究方向:绝经前与绝经后子宫内膜癌各自的临床特点,E-mail:18846075540@163.com

[△] 通讯作者:王晶(1961-),女,主任医师,教授,医学博士后,硕士生导师,主要研究方向:卵巢恶性肿瘤诊治,E-mail:wangjing@513.u.yynet.cn

(收稿日期:2017-08-31 接受日期:2017-09-27)

素治疗带来的相应风险。

1.1 绝经前 EC 患者临床表现、病理特点及保留生育功能治疗需满足的条件

绝经前 EC 女性初期仅有月经过多,不规律等,少量患者伴有宫体压痛,腹痛。病理类型多为低级别子宫内膜样腺癌,患者多存在肥胖,不孕,未产,多囊卵巢综合征等病史。部分患者伴有高血压,甲状腺激素失衡,催乳素水平增加等。2017NCCN 指南明确指出激素治疗适用于 IA 期高分化子宫内膜样腺癌,无肌层浸润及可疑宫旁转移,对生育有要求同时对激素治疗没有相关禁忌症的患者,理论上年龄应小于 40 岁。肝肾、心肺功能不全,有血栓病史,糖尿病控制不佳,脑膜瘤,抑郁症等要谨慎选择激素治疗。

1.2 明确肿瘤的病理及期别

大量数据表明,诊断性刮宫优于活检并可最大程度的获取病变内膜信息以免遗漏。Leitao 等学者研究显示诊断性刮宫获取的病理与有 8.7 % 患者在最后病理中升级,而活检获取的病理有 17.4 % 在最后病理中升级^[1]。诊断性刮宫还可最大程度上完全或部分切除肿瘤,从而减轻肿瘤负担,增加激素治疗的敏感性^[6,7]。近年来也有学者提倡宫腔镜下活检,以降低特殊位置例如宫角、宫底等病灶的漏诊率,但因研究样本尚少,在病理诊断上是否优于诊断性刮宫尚无明确定论。

因子宫内膜样腺癌才可考虑保守治疗,对最初内膜标本的诊断,需要至少两名病理学专家或专门的妇科癌症病理学家进行确诊。病灶是否有肌层浸润是 EC 患者的重要预后因素,无肌层浸润的患者 5 年生存率可达 90.8 %, 肌层浸润时生存率下降到 85.4 %^[12]。迄今为止,并没有能够使影像学可以 100 % 确诊 EC 是否有肌层浸润^[6]。与 CT 和超声相比,现阶段增强 MRI 作为治疗前评估肌层浸润是最佳选择^[10]。条件允许下,也可同时行 PET-CT 以更准确评估淋巴结情况。由于血清 CA125 也是评估 EC 预后的一项重要因素,要求行保守治疗患者在术前其血清 CA125 应在正常值范围内(<35 U/ml)。血浆 GDF-15 也是淋巴结转移及远期生存率重要的代表性标志物,但并未被纳入常规检查范围内。考虑到绝经前 EC 可能与雌激素增高和孕激素对雌激素的拮抗作用减弱有关,既往研究中提出除满足以上标准外同时要求患者血清孕激素受体(PR)阳性,然而最近已经被证明即使 PR 阴性的病人也可以对内分泌治疗呈现出反应,但反应率仅为 12 %^[6]。对于通过腹腔镜探查盆腔其他脏器存在争议,目前并不建议常规检查。

激素治疗前建议行分段诊刮获取内膜样本,常规检查包括增强 MRI 及血清 CA125 的测定,怀疑有淋巴结转移的患者,可根据情况考虑行 PET-CT。若影像学显示病灶在特殊部位,分段诊刮有漏诊风险,可酌情行宫腔镜直视下取病理活检。PR 阳性并不是激素治疗的必要条件,但是 PR 阴性为 EC 治疗后复发的独立危险因素^[3,33],治疗前可行 PR 检测,评估激素治疗远期效果。

2 激素治疗方法及相关前瞻性进展

2.1 激素治疗可行性研究

目前发表的关于绝经前 EC 保守治疗的文献大多认为激素治疗有效率约为 75 %,Gallos 等人的 meta 分析结果报告总

缓解率为 76.2 %^[25]。Greenwald 发表的一篇关于小于 45 岁的低级别子宫内膜癌人群的报告表明,在长达 15 年的随访中,初始接受激素治疗的 161 名患者和 6178 名初始接受手术的患者之间的全因死亡率和癌症特异性死亡率之间没有差异^[17]。Gunderson 等人对 344 名绝经前,病理为 I 级子宫内膜腺癌的女性进行了系统研究,从 2004 年到 2011 年间,77.7 % 的患者对激素治疗表现出反应,53.2 % 的患者为完全反应^[14]。因此对于有生育要求的早期 EC 患者,条件允许的情况下,对应用激素治疗其前景可观。

2.2 激素治疗的剂量

绝经前 EC 患者保守治疗最常用醋酸甲羟孕酮(MPA)和醋酸甲地孕酮(MA),但是对于药物剂量始终无明确标准。通常使用范围 MPA:400-600 mg/d,MA:160-320 mg/d,2015 年 FIGO 报告建议 MPA500 mg/d 或 MA160 mg/d。最新的大型临床研究表明,两者疗效相当,但 MPA 较 MA 可能有更低的复发率^[8]。在用药剂量方面 Park 等人的研究结果显示低剂量组(MPA<500 mg/d=与高剂量组(MPA≥500 mg/d)在保留生育功能治疗时,完全缓解率并无显著差异^[8]。日本学者的一项低剂量激素治疗 EC 的前瞻性研究中,样本包括 28 例 EC 患者。所有患者均小于 40 岁,每天口服 600 mg MPA,只要内膜有转归的患者,就对其进行持续 26 周的激素治疗,结果表明 55 % 的 EC 患者获得完全反应^[16]。俞梅等人的一项包含 7 名患者的回顾性研究也表明,利用 MPA500 mg/d 治疗早期 EC 患者时,有 5 名患者得到缓解。而 Eftekhari 等包含 21 例小样本研究显示增加口服 MA 剂量可能使患者获益,对于初期使用 MA 治疗 3 个月无反应的 EC 患者,药物剂量从 250 mg/d 增加到 320 mg/d,总缓解率从 23.8 % 增加到 61.9 %^[9]。

在应用激素治疗早期 EC 时,药物剂量范围跨度较大,现有实验研究样本较少,根据以往治疗经验,初期治疗时,没有明确证据证明大剂量激素治疗能改善患者预后,低剂量激素治疗也可降低药物带来的副作用等,MPA500 mg/d 或 MA160 mg/d 普遍被接受。当应用 MA 治疗的患者初始效果不满意时,可酌情加大药物剂量以获取完全缓解。

2.3 激素治疗时间,监测及随访

口服激素治疗持续时间也备受争议。Ramirez 等 2004 年发表了一篇初步的综合论著,在这份报告中,收集了从 1966 年到 2003 年共计 81 名接受激素治疗的患者。平均年龄为 30.5 岁,反应的平均时间是 12 周(范围 4-60 周)。在最初对激素治疗有反应的患者中,24 % 的人再次出现内膜病变。复发的平均时间是 19 个月(范围 6-44 个月)^[13]。随后,Gunderson 等人研究中的 344 名患者平均随访时间 39 个月,其中完全反应的平均时间是 6 个月(范围,1-18 个月)。Gunderson 表示大部分宫内膜对于激素治疗后 10 周开始反应,至少需要每 3 个月评估一次子宫内膜,在开始后 8-12 周对孕激素治疗有效的患者,更容易在激素治疗中获益^[14]。在治疗过程中,Park 等认为,应在治疗后 3 个月开始行刮宫术诊断病理,直至完全缓解,完全缓解后仍需每 3 个月进行内膜取样活检,密切监测肿瘤复发。对于激素无反应者,若治疗 9 个月仍旧无效,建议手术治疗^[17]。而另外一个研究显示,患者完全缓解的可能性在治疗开始的 12 个月达到平台期,如治疗 12 个月不能完全缓解,建议切除子宫。2017 年

NCCN 指南提出手术时机为:1).完成生育后;2).活检后提示病理进展;3).经过 6-9 个月治疗病灶仍旧存在。对于复发时未完成生育者可再次进行评估,继续行保守治疗,部分患者可病灶消退时完成妊娠。

以上研究均为回顾性研究,激素治疗时间尚无明确定论,对于初期有反应患者,第 3 个月时应行第一次刮宫术,之后治疗阶段每个月进行内膜活检,每 3 个月再进行一次刮宫术,治疗时间应至少维持 6-9 个月直至连续刮宫两次确保病理阴性^[3]。而对于激素治疗 9 个月仍无反应者建议手术治疗^[14]。根据现有研究可酌情将治疗时间延长至 12 个月。

2.4 除单纯口服激素外其他激素治疗绝经前 EC 方法

近年有学者主张采取含有左炔诺孕酮 52 mg 的宫内节育器(LNG-IUS)替代口服孕激素治疗,从而避免口服孕激素产生的副作用。LNG-IUS 每天释放 20 ug 左炔诺孕酮,局部药物浓度约为口服药物的 100 多倍。Baker 等在一项包含 241 例 EC 患者的荟萃分析中发现,LNG-IUS 与口服孕激素治疗早期 EC 患者有效率分别为 68%与 72%,两者无明显差异^[5]。而 Pashov 等人建议在应用 LNG-IUS 同时,可与 GnRHa 联合治疗,以利用 GnRHa 对下丘脑-垂体-卵巢轴形成抑制作用^[6]。在这项研究中,11 例早期 EC 患者内膜均得到转归,并有三名患者成功妊娠。在另外一项研究中尝试应用口服来曲唑+肌注 GnRHa 进行治疗,研究人员发现来曲唑+GnRHa 更适合治疗年轻的超重女性^[12]。同时提出来曲唑+GnRHa 可尝试用于初期孕激素治疗 EC 失败的女性。但一个小型研究报告显示长期使用这一类药物可能导致子宫内黏膜萎缩^[32]。利用 LNG-IUS 缺点是每次刮宫前需要将节育器取出,且有研究发现患者放置 6 个月后发现阴道出血^[30]。最近的一项随机对照荟萃分析中,比较了 325 例激素治疗的 EC 患者,研究人员发现,在非肥胖患者中,LNG-IUS 治疗的好转率要高于口服 MPA^[15]。

作为更有针对性治疗方法,许多学者已经考虑行宫腔镜子宫内黏膜癌切除手术。切除主要的病变部位后,进一步辅给的激素治疗。李小毛等研究表明,与诊断性刮宫相比,宫腔镜下内膜切除可提高活检阳性率,减少子宫内黏膜损伤,对宫颈浸润的判断更准确,同时不增加 EC 患者腹水细胞阳性率^[37]。已有病例显示一位患有林奇综合征的 30 岁内黏膜癌妇女,行子宫内黏膜病灶切除术后每天口服 400 mg MPA 三个月,完成治疗后怀孕并成功分娩^[18]。但是值得注意的是,患林奇综合征的 EC 患者是否可行保守治疗因临床研究样本较少,仍无定论^[28,29]。Mazzon 等也报告了包含 6 名行子宫内黏膜切除术 EC 患者的实验^[30],术后行激素治疗 6 个月,患者年龄中位数为 33 岁 BMI 正常,在 12 个月的随访中都没有复发的情况。在 Laurelli 的另一项研究中报道了 14 名 EC 患者^[21],宫腔镜下对原发病灶及下面对应浅肌层进行切除,随后其中 6 名患者口服 MA160 mg/d 维持 6 个月,8 名患者佩戴 (LNG-IUS)12 个月。平均随访 40 个月(范围,13-79),有一名患者于 5 个月后复发,行手术治疗。一名患者在 3 个月和 6 个月的随访中宫内膜显示单纯性增生。Shan 也进行了类似包含 26 例患者的研究^[23],宫腔镜下内黏膜病灶切除后,有 21 人在经过口服 MA160 mg/d12 周的治疗后,表现完全反应。Alonso 等对包括 36 名被诊断为 EC 患者的文献进行了回顾^[23],患者均接受了宫腔镜下病变内黏膜切除术,辅给激素治疗。平

均年龄为 33.2 岁,91.6%的病人为未产妇,完全反应率为 88.9%,有 4 例患者肿瘤复发(11.1%)。Alonso 另一项包含 9 名患者接受宫腔镜治疗情况下,怀孕率从 25%到 100%不等^[23]。

利用 LNG-IUS 在治疗绝经前 EC 患者时,与口服激素总体治疗效果虽无明显差异,但 BMI 正常的患者效果更加明显。而对于某些肝肾功能受损,不能大剂量口服激素的患者也提供了保守治疗的可能,有希望在临床上推广。宫腔镜下病灶内黏膜切除+口服激素/LNG-IUS 的治疗方法在保守治疗 EC 上初步结果尚可,但因小样本研究,且多为回顾性和评论性文章,缺少前瞻性实验,远期效果有待进一步研究。来曲唑+GnRHa 可尝试用于孕激素治疗 EC 失败的女性,但因其可能导致内黏膜萎缩,不排除影响后期怀孕成功率可能,仍需要大量临床研究以证明其临床实用性。

3 激素治疗后妊娠结果及风险

3.1 妊娠结局及相关前瞻性研究

一般情况而言,就应该尽早妊娠,因为绝经前 EC 患者本身易伴随多囊卵巢综合征等影响自然妊娠因素及易流产可能,加之反复刮宫或初期内黏膜切除术导致内黏膜造成一定损伤。若 3 个月未自然受孕,建议选择辅助生殖技术。有文献表明,在完全反应后进行辅助生殖与内黏膜复发风险的增加没有关系^[10]。Gallos 等研究结果显示,在 325 例激素治疗的 EC 患者,有 75 名成功地实现了至少一个活产,从而使生产率达到了 28%^[25]。Park 等人报道,至少一次怀孕相比那些没有怀孕的患者,有更好的无瘤生存期^[27]。在 Ramirez 的研究中,完成治疗后,81 名患者中有 20 人至少有一次怀孕^[13]。Chiva 等对 133 例子宫内黏膜癌的病例进行了系统的分析,有 53 例患者成功妊娠^[24]。迄今为止发表在文献上的大多数研究都是具有追溯性的。而 2007 年,日本学者在为期 3 年的跟踪调查中 28 例 EC 患者及 17 例复杂性增生患者中,有 12 位患者怀孕,其中 7 名正常分娩^[16]。Gonthier 等研究表明,与非肥胖人群相比,肥胖患者的怀孕率要低得多,怀孕率仅有 13%,非肥胖人群中有 48%^[26]。即便肥胖患者比非肥胖患者更年轻也不能改善妊娠结果。同时肥胖的 EC 女性更容易在初始治疗后复发。Gallos 等人发现在应用 LNG-IUS 治疗时候 BMI 低于 35 的女性复发率为 3.3%,而 BMI 大于 35 复发率为 32.6%^[25]。

由此可见,激素治疗后可使很大一部分患者成功妊娠,妊娠率 28%-48%不等,此外,在发表的研究报告中,大部分为回顾性分析,没有数据记录实际试图怀孕的患者的总数,因此可以推测,实际临床妊娠成功率可能高于回顾性实验研究中的数据。在癌症消退后鼓励患者尽快妊娠,可通过辅助生殖技术提高妊娠成功率,但是值得注意的是,并不是因为辅助生殖技术本身可以提高妊娠成功率,而是因为绝经期 EC 患者易存在各种不易受孕的因素如肥胖,多囊卵巢综合征,高雄激素水平等,在没有这些因素影响下,辅助生殖技术并不能提高总体的妊娠成功率。同时接受激素治疗的患者,应积极控制体重,无论在治疗还是妊娠方面,高 BMI 值均会降低成功率。

3.2 激素治疗的风险

激素治疗存在恶化或者复发的风险,Gunderson 等人研究表明,在初始反应后,有 35.4%的 EC 患者复发,25.4%的患者

病理始终有癌症存在^[14]。根据大量实验报告数据得出,激素治疗的总体有效率为 50 %-70 %, 总体妊娠率较低约 20 %-50 %,复发率高达 40 %且有一定病死率,同时也能掩盖同期发生的卵巢癌,绝经前 EC 患者伴有原发性卵巢癌的风险本身较绝经后女性升高约 11 %-29 %。李艳等学者的一项小样本包括 38 名 EC 患者激素治疗研究中,1 例患者治疗 6 个月后进展到 FIGOIII 期^[35]。也有文献报道约 28.1 %术前被诊断为早期 EC 患者,存在潜在手术病理分期为 II 期以上,有 3 %-5 %的组织学 I 级的患者有盆腔淋巴结转移^[34]。尽管大多数研究并没有报告高剂量的激素治疗的严重毒性,仅报道可能发生更年期潮热等轻微不适的症状,但一项包含 28 例 40 岁以下 EC 患者的多中心前瞻性的研究报告称,有 2 名患者的体重增加了三分之一,1 名患者的肝功能出现异常^[16]。在上述的研究中并没有出现血栓栓塞或死亡的报告。

因此进行激素治疗的 EC 患者必须明确手术治疗是 EC 治疗的金标准,激素治疗有较高的复发风险,必须进行严密的随访和定期的子宫内膜取样。同时因怀孕时期很难取到子宫内膜,因此没有数据可以反应关于怀孕对子宫内膜增生或癌症的影响。分娩完成后,要立即行分段刮除排除癌症。考虑到患者患有 EC 的危险因素依旧存在,所以可以根据患者自身情况进行子宫切除术。

4 小结与展望

迄今为止,已发表的文献显示,对于绝经前 EC 患者,通过口服激素、LNG-IUS+GnRHa、宫腔镜下病灶内膜切除 + 口服激素 /LNG-IUS 等治疗方法,在癌症病灶消退后自然或通过辅助生殖技术尽快妊娠,患者保留生育功能的治疗是非常有希望的,在治疗过程中严密监测,积极控制体重,血糖,有助于治疗取得成功。因激素治疗复发率较高,且存在一定的副作用,保守治疗的患者无论是否有分娩,均需严密随访,定期内膜活检,必要时切除子宫。对于绝经前 EC 患者保留生育功能的治疗仍旧需要更多的临床实验对其现有治疗手段进行完善,提出新的治疗思路,从而进一步阐明治疗的最佳策略。

参考文献(References)

- [1] Zhou Huimei MD, Cao Dongyan MD, Yang Jiaxin MD, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Combined With a Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System or Letrozole for Fertility-Preserving Treatment of Endometrial Carcinoma and Complex Atypical Hyperplasia in Young Women [J]. *Gynecol Cancer*, 2017, 27(6): 1178-1182
- [2] Andrew P, Soisson, Mark Dodson, et al. Successful treatment of low-grade endometrial cancer in premenopausal women with an aromatase inhibitor after failure with oral or intrauterine progesterone[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2017, (21): 10-12
- [3] Yu Mei, Shen Qiang-yang, Jiaxin, et al. Clinical analysis of progesterone therapy in patients with high differentiation of endometrial carcinoma and endometrium severe atypical hyperplasia [J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology* Chin J Obstet Gynecol, 2006, 4(14): 242-245
- [4] Pashov AI, Tskhay VB, Ionouchene SV. The combined GnRH-agonist and intrauterine levonorgestrel-releasing system treatment of compli-

- cated atypical hyperplasia and endometrial cancer: a pilot study[J]. *Gynecol Endocrine*, 2012, 28(7): 559-561
- [5] Baker J, Obermair A, Gebiski V, et al. Efficacy of oral or intrauterine decice-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with 21 patients[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(1): 263-270
- [6] Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, et al. European Society of Gynecological Oncology Task for Fertility Preservation: Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in young endometrial cancer patients[J]. *Gynecol Cancer*, 2015, 25(7): 1258-1265
- [7] Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no.631.Endometrial intraepithelial neoplasia [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(5): 1272-1278
- [8] Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG2002) [J]. *Cancer*, 2013, 49 (4): 868-874
- [9] Eftekhari Z, Izadi-Mood N, Yarandi F, et al. Efficacy of megestrol acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: our experiences with 21 patients [J]. *Gynecol Cancer*, 2009, 19(2): 249-252
- [10] Rodolakis A, I Biliatis, P Morice, et al. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer[J]. *PatientsJ Gynecol Cancer*, 2015, 25(7): 1258-1265
- [11] Leitao, M.M, Jr, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 113(1): 105-108
- [12] Morice P, A Leary, C Creutzberg, et al. Endometrial cancer [J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1094-1108
- [13] Ramirez PT, M Frumovitz, et al. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 95(1): 133-138
- [14] Gunderson C C, AN Fader, K A, et al. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(2): 477-482
- [15] Gallos ID, J Yap, 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[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207(4): 266.e1-12
- [16] Ushijima K H, Yahata H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women[J]. *Clin Oncol*, 2007, 25(19): 2798-2803
- [17] Greenwald, Z R, L N Huang, et al. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer?[J]. *Cancer*, 2017, 123(9): 1545-1554
- [18] Sparac, V, B Ujevic, et al. Successful pregnancy after hysteroscopic removal of grade I endometrial carcinoma in a young woman with Lynch syndrome[J]. *Gynecol Cancer*, 2006, 16(1): 442-445
- [19] Vilos, GA, HC Ettler, et al. Endometrioid adenocarcinoma treated by hysteroscopic endomyometrial resection [J]. *Minim Invasive Gy-*

- necol, 2007, 14(1): 119-122
- [20] Mazzon, I, G Corrado, et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(4): 1286-1289
- [21] Laurelli, G, G Di Vagno, et al. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 120(1): 43-46
- [22] Shan, BE, YL Ren, et al. A prospective study of fertility-sparing treatment with megestrol acetate following hysteroscopic curettage for well-differentiated endometrioid carcinoma and atypical hyperplasia in young women[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(5): 1115-1123
- [23] Alonso, S, T Castellanos, F Lapuente, et al. Hysteroscopic surgery for conservative management in endometrial cancer: a review of the literature[J]. *Ecancermedicalscience*, 2015, 22(1): 34-39
- [24] Chiva, L, F Lapuente, et al. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(2): 101-104
- [25] Gallos, I D, J Yap, 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 [J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 207(4): 266.e1-12
- [26] Gonthier, C, F Walker, et al. Impact of obesity on the results of fertility-sparing management for atypical hyperplasia and grade 1 endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(1): 33-37
- [27] Park, J Y, S J Seong, et al. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(1): 136-142
- [28] Committee on Practice Bulletins-Gynecology, Society of Gynecologic Oncology. ACOG Practice Bulletin No.147: Lynch syndrome[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(5): 1042-1054
- [29] Lancaster JM, powell CB, kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 107(2): 159-162
- [30] Benshushan A. Endometrial adenocarcinoma in young patients: evaluation and fertility-preserving treatment [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, 117(2): 132-137
- [31] Li Xiao-mao, Yang Xiao-hui, Yang Yue-bo, et al. The value of laparoscopic subsection diagnosis in endometrial cancer[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2015, 50(2): 120-124
- [32] Gregory M, Gressel, Vinita Parkash, et al. Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer [J]. *Department of Obstetrics*, 2015, 133(3): 234-239
- [33] Huvila J, Talve L, Carpen O, et al. Progesterone receptor negativity is an independent risk factor for relapse in patients with early stage endometrioid endometrial adenocarcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(3): 463-469
- [34] Jia Ying-hua, Li Shu-min. Clinicla value analysis of preoperative diagnosis of endometrial carcinoma [J]. *Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition)*, 2013, 7(7): 1423-1426
- [35] Li Yan, Chen Ming, Jin Ying, et al. High progesterone in the treatment of endometrial atypical hyperplasia and endometrial carcinoma [J]. *Basic Medical Sciences and Clinics*, 2017, 37(4): 134-136
- [36] Jin-song G, Keng S, Jing-he L, et al. Clinical analysis of endometrial carcinoma women aged 45 years and younger [J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 39(3): 159-161
- [37] Li Xiao-mao, Yang Xiao-hui, Yang Yue-bo, et al. Value of hysteroscopy and dilatation and curettage in diagnosis of endometrial cancer [J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015, (2): 120-124

(上接第 981 页)

- [24] Mirbahai L, Wilson M, Shaw C S, et al. ¹H magnetic resonance spectroscopy metabolites as biomarkers for cell cycle arrest and cell death in rat glioma cells [J]. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2011, 43(7): 990-1001
- [25] Cen D, Xu L. Differential diagnosis between malignant and benign breast lesions using single-voxel proton MRS: a meta-analysis [J]. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology*, 2014, 140 (6): 993-1001
- [26] Mitsuhiro Tozaki MD, Masaaki Sakamoto MD, Yu OM, et al. Predicting pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with quantitative ¹H MR spectroscopy using the external standard method [J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2010, 31 (4): 895-902
- [27] Ouwerkerk R. Sodium MRI[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2011, 711: 175-201
- [28] Jacobs MA, Ouwerkerk R, Wolff AC, et al. Monitoring of neoadjuvant chemotherapy using multiparametric, ²³Na sodium MR, and multimodality (PET/CT/MRI) imaging in locally advanced breast cancer [J]. *Breast Cancer Research & Treatment*, 2011, 128 (1): 119-126
- [29] Jordan B F, Magat J, Colliez F, et al. Application of MOBILE (mapping of oxygen by imaging lipids relaxation enhancement) to study variations in tumor oxygenation [J]. *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 2013, 789: 281-288
- [30] Li SP, Taylor NJ, Makris A, et al. Primary human breast adenocarcinoma: imaging and histologic correlates of intrinsic susceptibility-weighted MR imaging before and during chemotherapy [J]. *International Journal of Medical Radiology*, 2011, 257(3): 643-652
- [31] Mcphail L D, Robinson S P. Intrinsic susceptibility MR imaging of chemically induced rat mammary tumors: relationship to histologic assessment of hypoxia and fibrosis [J]. *Radiology*, 2010, 254(254): 110-118