

Συντηρητική αντιμετώπιση καρκίνου του ενδομητρίου. Μαιευτικά αποτελέσματα

Μοιρογιώργος Δημήτριος, Θωμάκος Νικόλαος, Καθοπούλης Νικόλαος, Ροδολάκης Αλέξανδρος
Α Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

Αλληλογραφία: Μοιρογιώργος Δημήτριος
Α Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
Αλεξανδρουπόλεως 24, 11527, Αθήνα, E-mail : dmoirr@gmail.com, Τηλ.: 6984047292

Περίληψη

Ο καρκίνος του ενδομητρίου σε νέες και ειδικά σε άτοκες γυναίκες αποτελεί μία τεράστια πρόκληση, αν μάλιστα αναλογιστούμε την ολοένα αυξανόμενη συχνότητα της νόσου τα τελευταία έτη. Δυστυχώς, η διεθνής επιστημονική βιβλιογραφία είναι ακόμα ελλιπής όσον αφορά στη συντηρητική αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου σε νέες γυναίκες και ως εκ τούτου δεν υπάρχει επίσημος και ευρέως αποδεκτός αλγόριθμος θεραπείας. Ωστόσο υπάρχουν έρευνες που υποστηρίζουν το ρόλο της ορμονικής φαρμακευτικής αγωγής καθώς και της συντηρητικής χειρουργικής αντιμετώπισης της νόσου. Στην παρούσα εργασία επιχειρείται με βάση τα τελευταία δεδομένα μία βιβλιογραφική ανασκόπηση της συντηρητικής αντιμετώπισης του καρκίνου του ενδομητρίου σε νέες γυναίκες, της αποτελεσματικότητας των διαφόρων μεθόδων διατήρησης γονιμότητας σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών, της μαιευτικής τους έκβασης-αποτελέσματος καθώς και της ενδεδειγμένης παρακολούθησης – follow up των γυναικών αυτών.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος ενδομητρίου, συντηρητική αντιμετώπιση, προγεστίνη, παρακολούθηση.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί τη πιο συχνή γυναικολογική κακοήθεια.¹ Αφορά κυρίως ηλικιωμένες γυναίκες με μέσο όρο εμφάνισης τα 61 έτη.^{2,3,4,5} Στις ΗΠΑ πάνω από 40.000 νέες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο.⁶ Αξίζει να σημειωθεί ότι η συχνότητα εμφάνισής του, ειδικά στις νέες γυναίκες, κυμαίνεται από 5% έως και 29% με μέσο όρο τα 45 έτη ή και λιγότερο.^{2,3,4,5,7,8} Στις ΗΠΑ ενώ η συντριπτική πλειοψηφία νέων περιπτώσεων διαγιγνώσκονται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, πάνω από 14% παρουσιάζονται σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς (κυρίως ενδομητριοειδούς τύπου), συμπεριλαμβανομένου ένα ποσοστό της τάξεως του 4% που αντιστοιχεί σε ασθενείς κάτω των 40 ετών.^{4,5,9,10} Βέβαια στις περισσότερες περιπτώσεις των νέων γυναικών η νόσος εμφανίζεται σε πρώιμο στάδιο και με υψηλή διαφοροποίηση, χαρακτηριστικά που την καθιστούν εξαιρετικής πρόγνωσης.⁴ Εντούτοις φαίνεται πως το θέμα της διατήρησης της γονιμότητας αποτελεί μία τεράστια πρόκληση σε ορισμένες ομάδες ασθενών, ειδικά σε γυναίκες στις οποίες έχει διαγνωσθεί πρώιμο στάδιο της νόσου και οι οποίες δεν έχουν ήδη τεκνοποιήσει. Για δεκαετίες, η αρχική θεραπευτική προσέγγιση των ανωτέρω ασθενών, οι οποίες δυστυχώς ολοένα και αυξάνονται τα τελευταία έτη, αποτελούσε η χειρουργική σταδιοποίηση που συμπεριελάμβανε την ολική υστερεκτομία με αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή, την κυτταρολογική εκπλύματος περιτοναϊκού υγρού και τη λεμφαδενεκτομία (πυελικών και παρααορτικών λεμφαδένων). Όσον αφορά στη συντηρητική αντιμετώπιση του πρώιμου καρκίνου του ενδομητρίου σε νέες ασθενείς, η διεθνής επιστημονική εμπειρία και βιβλιογραφία

παρουσιάζουν σημαντικά κενά, καθώς δεν υπάρχει ακόμα επίσημος αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης, αφού τα όποια δεδομένα έχουμε στη φαρέτρα μας προέρχονται κυρίως από αναφορές μεμονωμένων περιστατικών και από μία σειρά ελάχιστων προοπτικών μελετών, επομένως στερούνται στατιστικής σημαντικότητας.^{11,12}

Επίσης αναδύονται σημαντικά διλήμματα που συσχετίζονται με σοβαρές επιπλοκές, όπως ο αυξημένος ογκολογικός κίνδυνος ειδικά στη περίπτωση ενός ανεπαρκώς σταδιοποιημένου και αντιμετωπισθέντος καρκίνου του ενδομητρίου καθώς επίσης και ο κίνδυνος ανάπτυξης σύγχρονου ή μετάχρονου καρκίνου. Πάντως τα τελευταία 20 χρόνια η συντηρητική θεραπευτική προσέγγιση έχει προσφέρει με ασφάλεια σημαντικά οφέλη όσον αφορά στα μαιευτικά αποτελέσματα ειδικά σε νέες γυναίκες με ενδομητριοειδούς τύπου αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου, σταδίου I και Grade I.

Ο σκοπός της ανασκόπησής μας είναι να διευκρινίσει τα χαρακτηριστικά του καρκίνου του ενδομητρίου σε νέες γυναίκες, να προσεγγίσει την αποτελεσματικότητα των διαφόρων μεθόδων διατήρησης γονιμότητας σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών και να παρουσιάσει τη μαιευτική τους έκβαση-αποτελέσματα.

Καρκίνος του ενδομητρίου σε νέες γυναίκες

Ήδη από το 1999 ο Ibanez σε συνεργασία με την Ισπανική εταιρεία Γυναικολογικής Ογκολογίας ασχολήθηκε με αυτό το θέμα σε μία έρευνα 1054 ασθενών με μέσο όρο ηλικίας τα 64 έτη εκ των οποίων όμως μόνο το 11% ήταν προεμμηνοπαυσιακές ενώ μόνο το 2,3% ήταν κάτω των 45 ετών.^{2, 3,13} Εξαιτίας λοιπόν της

σπάνιας εμφάνισης του σε νέες γυναίκες είναι πραγματικά δύσκολο να υπάρξει η απαραίτητη εμπειρία ώστε να συσταθούν αυστηρές και απόλυτες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη συντηρητική αντιμετώπιση της νόσου στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Στη μελέτη λοιπόν του Ibanez¹³ η ομάδα των νέων σε ηλικία ασθενών παρουσίαζε υψηλό ποσοστό ατοκίας, συχνά συνδεδεμένο με ατομικό ιστορικό υπογονιμότητας. Επιπρόσθετα μεταξύ αυτών των ασθενών ανευρέθησαν καλής διαφοροποίησης καρκίνοι, με μικρότερο βάθος μυομητριακής διήθησης καθώς και περιπτώσεις με καλύτερη έκβαση. Πιο αναλυτικά, σε κάθε περίπτωση η πρώτη ερώτηση που πρέπει να απαντηθεί είναι το κατά πόσο ο πληθυσμός των νέων γυναικών με καρκίνο του ενδομητρίου παρουσιάζει παρόμοια ή διαφορετικά χαρακτηριστικά σε σχέση με τις αντίστοιχες ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Φαίνεται λοιπόν ότι οι ασθενείς κάτω των 45 ετών εμφανίζουν ένα αυξημένο ποσοστό υπογονιμότητας και ατοκίας που αγγίζει το 61%. Επίσης στις νέες γυναίκες ανευρίσκονται σε υψηλότερο ποσοστό υπερπλασία του ενδομητρίου με ατυπία, μικρότερο βάθος μυομητριακής διήθησης και γενικά καλώς διαφοροποιημένοι καρκίνοι ενδομητρίου. Ένα άλλο ζήτημα μείζονος σημασίας που οφείλουμε να υπογραμμίσουμε είναι η αυξημένη (συγκριτικά με πιο ηλικιωμένες γυναίκες) εμφάνιση σύγχρονης ωθητικής νεοπλασίας μεταξύ των νέων ασθενών.^{2,3,14,15,16,17,18,19,20} Συγκεκριμένα στην μελέτη των Walsh et al σε 101 νέες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή για καρκίνο του ενδομητρίου, στις 26 βρέθηκε συνυπάρχουσα επιθηλιακού τύπου ωθητική νεοπλασία, εκ των οποίων οι 23 περιπτώσεις θεωρήθηκαν ως πρωτοπαθείς σύγχρονοι όγκοι και οι 3 περιπτώσεις ως μεταστατικοί. Τέλος στο 9% των περιπτώσεων οι ωθητικές είχαν μακροσκοπική εμφάνιση ενδεικτική καλοήθειας.¹⁵ Συμπερασματικά λοιπόν μπορούμε να ισχυριστούμε πως ο καρκίνος του ενδομητρίου σε νέες γυναίκες είναι μια όχι και τόσο συχνή κατάσταση και χαρακτηρίζεται από υψηλό ποσοστό ατοκίας, ατομικό ιστορικό υπογονιμότητας, καλύτερα διαφοροποιημένους καρκίνους, μικρότερο βάθος μυομητριακής διήθησης και καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης.

Κριτήρια Επιλογής

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται πως ο πιο σημαντικός παράγοντας σε κάθε αξιόπιστη μελέτη-έρευνα στο θέμα της συντηρητικής αντιμετώπισης του καρκίνου του ενδομητρίου είναι η σωστή επιλογή της κατάλληλης ασθενούς. Το βασικό κριτήριο στην επιλογή αυτή είναι η ακριβής και βέβαιη διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου σε πρώιμο στάδιο και με καλή διαφοροποίηση (στάδιο IA, Grade 1).²¹

Βέβαια σύμφωνα με δεδομένα που έχουμε στη διάθεση μας από σχετική μελέτη του Μητρώου Καταγραφής Κακοηθειών της Γενεύης (Geneva Cancer Registry), από τις 44 ασθενείς (σε σύνολο 1365 ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου) που ήταν κάτω των 45 ετών, μόνο οι 8 (δηλαδή το 18%) αποδείχθηκε ότι πράγματι εμφάνιζε σταδίου IA και Grade 1 καρκίνο του ενδομητρίου στην τελική ιστολογική εξέταση –βιοψία, γεγονός που καταδεικνύει πως η ακριβής και βέβαιη διάγνωση της νόσου δεν είναι πάντα εύκολη υπόθεση και ότι επίσης ένα μόνο μικρό ποσοστό γυναικών πληροί πραγματικά τις προϋποθέσεις για συντηρητική αντιμετώπιση της νόσου.²⁰

Άλλα κριτήρια- προϋποθέσεις που θα πρέπει να πληρούνται για την εισαγωγή μιας ασθενούς σε πρωτόκολλο συντηρητικής αντι-

μετώπισης καρκίνου του ενδομητρίου, είναι το μικρό βάθος ή και απουσία μυομητριακής διήθησης απεικονιζόμενο με μαγνητική τομογραφία, η απουσία ύποπτων πυελικών, παραορθικών και οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων, η απουσία μεταστατικής νόσου, η απουσία σύγχρονου ωθητικού καρκίνου, που σημαίνει πως ο ρόλος της διαγνωστικής λαπαροσκοπησης θα πρέπει να συζητηθεί πριν η ασθενής τελικά επιλεγεί, η απουσία αντενδείξεων για έναρξη θεραπευτικής αγωγής (για παράδειγμα γυναίκες με υπερευαισθησία στα προγεστεροειδή δεν μπορούν να λάβουν προγεστίνη και επίσης με προσοχή θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις καρδιακής, νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας, σε επιληψία και άσθμα), η αποδοχή της ασθενούς πως δε θα υποβληθεί σε μία πλήρως επιστημονικά καθιερωμένη θεραπεία (συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης) καθώς και η επιθυμία της να ολοκληρώσει το πρωτόκολλο. Μόνο ασθενείς με ισχυρό κίνητρο οι οποίες θα είναι συγκαταβατικές σε συχνή επανεξέταση στα πλαίσια μιας τακτικής παρακολούθησης θα πρέπει να επιλεγούν. Επίσης μόνον καλά διαφοροποιημένοι καρκίνοι ενδομητρίου μπορούν να επιλεγούν για συντηρητική αντιμετώπιση γιατί έχουν υψηλότερη πιθανότητα να εμφανίσουν θετικούς προγεστερικούς υποδοχείς, απαραίτητους για θετική ανταπόκριση στη θεραπεία. Στη βιβλιογραφία μάλιστα έχει επισημανθεί ότι σχεδόν οι μισοί από τους καρκίνους του ενδομητρίου με χαμηλή διαφοροποίηση δεν εμφανίζουν υποδοχείς προγεστερόνης.²²

Φαρμακευτική αγωγή – Συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση

Πολλοί ερευνητές “εκμεταλλευόμενοι” το γεγονός ότι ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ορμονοευαίσθητος, χρησιμοποίησαν ορμονικού τύπου θεραπείες ως συντηρητική προσέγγιση της νόσου.^{23,24,25} Εναλλακτικά κάποιοι ερευνητές πρότειναν μια τοπική χειρουργική εξαίρεση μέσω υστεροσκοπησης ή επαναλαμβανόμενες αποξέσεις καθώς και ενδομητρικό σπείραμα προγεστερόνης ως τοπική θεραπεία.²⁶ Υπάρχουν επίσης στη βιβλιογραφία αναφορές μεμονωμένων περιστατικών υστεροσκοπικής εκτομής εντοπισμένων καρκίνων του ενδομητρίου, πριν την έναρξη ορμονικής θεραπείας. Μάλιστα αναφέρονται κηύσεις μετά από αυτή την προσέγγιση.^{27,28}

Η χρήση προγεστινών (συνθετικά προγεσταγόνα) είναι η πλέον αποδεκτή ως η πρώτη επιλογή φαρμακευτικής αντιμετώπισης. Αντιθέτως τα αντιοιστρογόνα, οι GnRH αγωνιστές και οι αναστολείς αρωματάσης σπάνια χρησιμοποιούνται.^{29,30,31,32,33} Επί πολλά έτη τα παράγωγα της προγεστερόνης είχαν χρησιμοποιηθεί στο μεταστατικό καρκίνο του ενδομητρίου, καθώς είναι γνωστό ότι προκαλούν μια εκκριτικού τύπου διαφοροποίηση, αναστέλλουν την λειτουργία των οιστρογονικών υποδοχέων, πιθανότατα αναστέλλουν την μιτωτική δραστηριότητα των κυττάρων του ενδομητρίου, προάγουν τη διαδικασία της απόπτωσης και τέλος φαίνεται να έχουν μία αντιαγγειογενετική επίδραση.^{34,35,36,37}

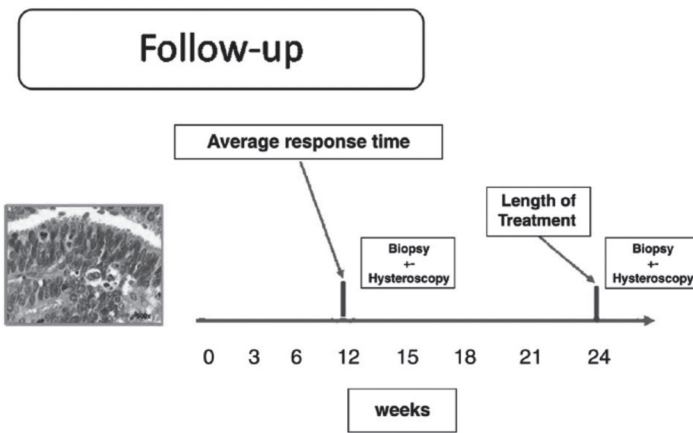
Στη βιβλιογραφία ένα αξιόλογο άρθρο στο θέμα αυτό, δημοσιεύθηκε από τον Ramirez και τους συνεργάτες του το 2004.³⁸ Περιελάμβανε 81 ασθενείς υπό θεραπεία από το 1966 έως το 2003.^{14, 39-44, 58, 60-67} Εν συνεχεία προστέθηκαν και άλλες σειρές ασθενών έως το 2007. Ένα σύνολο 133 ασθενών υποβλήθηκε σε συντηρητική φαρμακευτική αντιμετώπιση για μέσο όρο 31 έτη. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς έλαβαν προγεστίνη ως πρώτη θεραπεία. Συγκεκριμένα οι μισοί περίπου από αυτούς έλαβαν

οξεική μεδροξυπρογεστερόνη σε δοσολογία από 200 έως 600 mg την ημέρα. Περίπου το 75% των ασθενών παρουσίασαν αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία μέσα σε ένα χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων. Η μέση διάρκεια της ορμονικής θεραπείας ήταν περίπου 6 μήνες, ενδεικτικό του γεγονότος ότι πολλοί ιατροί αποφάσισαν να συνεχίσουν τη θεραπεία παρά την αρνητική βιοψία μετά τις πρώτες 12 εβδομάδες ορμονικής θεραπείας. Συνολικά λοιπόν στις 133 ασθενείς το 76% παρουσίασε πλήρη ανταπόκριση ενώ το 24% δεν απάντησε στη θεραπεία. Από τις ασθενείς που αρχικά ανταποκρίθηκαν το 66% δεν παρουσίασε ίαση. Από την άλλη πλευρά το μέσο χρονικό διάστημα των ασθενών που υποτροπίασαν ήταν περίπου 20 μήνες. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών ακολούθησε χειρουργική αντιμετώπιση. Αξιοσημείωτο είναι ότι το 30% των ασθενών που υποτροπίασε έλαβε και για δεύτερη φορά ορμονική θεραπεία, πάλι με προγεστίνη, με μια θεαματικά υψηλή ανταπόκριση που άγγιξε το 80%. Συνεπώς οι περισσότερες ασθενείς που είτε ανταποκρίθηκαν μερικώς, είτε υποτροπίασαν, τελικώς υποβλήθηκαν σε πλήρη χειρουργική θεραπεία. Συγκεκριμένα έχουμε στοιχεία για συνολικά 41 ασθενείς εκ των οποίων τουλάχιστον οι μισές πιθανότατα υποσταδιοποιήθηκαν, ενώ στάδιο III διαγνώστηκε σε 6 ασθενείς. Ανακεφαλαιώνοντας, μπορούμε να ισχυριστούμε πως στις μισές περιπτώσεις ασθενών που ακολούθησαν συντηρητική αντιμετώπιση καρκίνου του ενδομητρίου, η γονιμότητά τους διατηρήθηκε, με πλήρη ανταπόκριση στην ορμονική θεραπεία. Ένα 25% των ασθενών ανταποκρίθηκε προσωρινά, εκ των οποίων κάποιες έλαβαν ορμονική θεραπεία δεύτερης γραμμής με προγεστίνη. Το υπόλοιπο 25% των ασθενών δεν απάντησε ποτέ στη θεραπεία. Από την άλλη πλευρά μέχρι τον Ιανουάριο του 2004 κανένας θάνατος δεν είχε αναφερθεί μετά από συντηρητική αντιμετώπιση καρκίνου του ενδομητρίου.

Εντούτοις έως το 2007, 4 νέες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση με διατήρηση της γονιμότητάς τους, έχασαν τη ζωή τους. Όλες τους είχαν παρουσιάσει μία αρχική πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία, 2 από αυτές είχαν θετικούς υποδοχείς προγεστερόνης τη στιγμή της διάγνωσης, ενώ 3 από αυτές εμφάνισαν περιτοναϊκή καρκινωμάτωση.^{14,39,40,41,42} Αξίζει στο σημείο αυτό να τονίσουμε πως δεν μπορούμε να ισχυριστούμε με βεβαιότητα ότι όλες οι περιπτώσεις συντηρητικής χειρουργικής αντιμετώπισης καρκίνου ενδομητρίου με ατυχή αποτελέσματα έχουν δημοσιευθεί. Επίσης δεν μπορούμε να αποδείξουμε αν οι θάνατοι των ασθενών οφείλονται στην συντηρητική προσέγγιση της νόσου τους, ή αν αυτές πάλι θα κατέληγαν ακόμα κι αν αντιμετωπίζονταν πιο ριζικά. Σε κάθε περίπτωση η σωστή ενημέρωσή τους κρίνεται απαραίτητη.

Πιο αναλυτικά, μελετώντας τα δεδομένα από συνολικά 231 δημοσιευμένες περιπτώσεις ασθενών, μεταξύ 1966 και 2009, είναι εμφανές ότι διάφοροι τύποι ορμονικής θεραπείας έχουν χρησιμοποιηθεί. Εντούτοις φαίνεται να υπερέχουν δύο ορμόνες, η οξεική μεδροξυπρογεστερόνη (MPA) η οποία χρησιμοποιήθηκε στο 50% των ασθενών με δοσολογία 200 έως 800 mg ημερησίως και η οξεική μεγεστρόλη που χρησιμοποιήθηκε στο 23% των ασθενών με δοσολογία 10 έως 400 mg ημερησίως (συνήθης δοσολογία 160 mg ημερησίως), με μέση διάρκεια χορήγησης τους 6 μήνες και σε ορισμένες περιπτώσεις τους 9 μήνες ή άνω του 1 έτους.^{43,44} Υπάρχουν λίγες αναφορές όπου η MPA και η οξεική μεγεστρόλη χορηγήθηκαν σε υψηλότερες δόσεις της τάξεως των 1800 mg και των 600 mg αντίστοιχα^{23,45} και ακόμα λίγες αναφο-

ρές υψηλότερων δόσεων σε συνδυασμό με μεγαλύτερη διάρκεια χορήγησης όπως 1800 mg MPA ημερησίως για 30 μήνες σε ανθεκτική νόσο. Συνολικά λοιπόν, περίπου στο 75% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά με ορμονική θεραπεία, χορηγήθηκε είτε MPA είτε μεγεστρόλη. Γενικά άλλες θεραπευτικές λύσεις εκτός των προγεστινών σπανίως χρησιμοποιούνται ως συντηρητική παρέμβαση σε νέες γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου και ως εκ τούτου ασφαλή συμπεράσματα ως προς την αξιοπιστία τους είναι σχεδόν αδύνατο να εξαχθούν. Επιπρόσθετα μόνο στο 12% των ασθενών αυτών χορηγήθηκαν άλλες ορμονικές θεραπείες όπως άλλες προγεστίνες, οξεική νορεθιστερόνη,⁴⁶ υδροξυπρογεστερόνη, αντισυλληπτικά δισκία,⁴⁴ φυσική προγεστερόνη,⁴⁷ καπρωϊκή οξυπρογεστερόνη,⁴⁸ ταμοξιφαίνη ή και αγωνιστές της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRHa) σε συνδυασμό με οξεική μεγεστρόλη,^{42,49} με συνολικό ποσοστό θετικής ανταπόκρισης 68%, ποσοστό υποτροπής 12% και ποσοστό καμίας απάντησης – αποτυχίας της θεραπείας 32%. Σχετικά λοιπόν με τους αγωνιστές της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRHa) υπάρχουν ελάχιστες αναφορές στη βιβλιογραφία, όπως μία περίπτωση⁴⁹ κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε GnRH αγωνιστής σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη ως ορμονική θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά από αναποτελεσματική χρήση προγεστίνης. Μάλιστα αρχικά επιτεύχθηκε πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία, εντούτοις η νόσος υποτροπίασε στη συνέχεια. Σε μία άλλη περίπτωση⁴² χορηγήθηκε GnRH αγωνιστής επιτυγχάνοντας πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία υποτροπιάζοντας καρκίνου του ενδομητρίου μετά από αρχική ορμονική θεραπεία. Επίσης με τη χρήση των αναστολέων της αρωματάσης είναι δυνατόν να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των υψηλών δόσεων προγεστίνης, ειδικά στην κατηγορία των παχύσαρκων γυναικών με καρκίνο του ενδομητρίου, καθώς είναι γνωστό πως στις γυναίκες αυτές τα ανδρογόνα που παράγονται από τα επινεφρίδια μετατρέπονται σε οιστρογόνα στον λιπώδη ιστό και πως οι αναστολείς της αρωματάσης διακόπτουν αυτό το ενδογενές μονοπάτι της περιφερικής οιστρογονικής παραγωγής. Επισημαίνεται μία δημοσιευμένη αναφορά 50 σύμφωνα με την οποία χορηγήθηκε αναστροζόλη με δοσολογία 1 mg ημερησίως σε συνδυασμό με MPA (160 mg ημερησίως) και επιτεύχθηκε ίαση δύο προεμμηνοπαυσιακών παχύσαρκων γυναικών με καρκίνο του ενδομητρίου. Επίσης η χορήγηση ταμοξιφαίνης (εκλεκτικός μετατροπέας των υποδοχέων των οιστρογόνων-SERMs) έχει αναφερθεί σε ελάχιστες περιπτώσεις συντηρητικής αντιμετώπισης καρκίνου του ενδομητρίου είτε σε συνδυασμό με προγεστίνη, είτε με προγεστερόνη.^{42,51,52} Τα ενδομητρικά σπειράματα που απελευθερώνουν λεβονοργεστρέλη (LNG-IUS), έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως τοπική θεραπεία, είτε μόνα τους, είτε σε συνδυασμό με από του στόματος προγεστίνες με όλες τις ασθενείς αρχικά να ανταποκρίνονται θετικά, εντούτοις το 75% αυτών εν συνεχεία υποτροπίασαν.^{46,53,54} Γενικά τα ενδομητρικά σπειράματα προγεστερόνης ή λεβονοργεστρέλης χρησιμοποιούνται σπανίως κατά την αρχική συντηρητική αντιμετώπιση καρκίνου του ενδομητρίου ή σε περίπτωση υποτροπής μετά από συντηρητική αντιμετώπιση καρκίνου του ενδομητρίου κυρίως σε συνδυασμό με από του στόματος προγεστερόνη με ποικίλλα αποτελέσματα.^{53,54,55,56} Οι περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές ενδομητρικών σπειραμάτων λεβονοργεστρέλης είναι για ηλικιωμένες γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου, όπως η περίπτωση 55 επιτυχούς θεραπείας μιας γυναίκας 78



Εικόνα 1: Follow up ασθενών που υποβάλλονται σε ορμονική θεραπεία

ετών με καρκίνο του ενδομητρίου και συνοδό παχυσαρκία με τη χρήση IUD λεβονοργεστρέλης και προγεστίνης. Σε μία ανάλογη μελέτη 56 συνολικά τεσσάρων γυναικών άνω των 64 ετών σταδίου I, Grade 1 με θετικούς προγεστερικούς υποδοχείς, σημειώθηκαν τρεις αποτυχίες στην ανωτέρω θεραπεία και μόνο μία ανταποκρίθηκε πλήρως. Μία άλλη περίπτωση⁵⁴ αφορά μια νέα γυναίκα 24 ετών στην οποία διαγιγνώστηκε καρκίνος του ενδομητρίου το 2003 και η οποία αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με οξείκη μεγιστρόλη με δοσολογία 160 mg ημερησίως για 6 μήνες και ενδομητρικό σπείραμα λεβονοργεστρέλης. Παρά το γεγονός ότι παρέμεινε ελεύθερη νόσου επί 6 μήνες, στους 27 μήνες από την αρχική διάγνωση η βιοψία του ενδομητρίου ανέδειξε καρκίνο ενδομητρίου Grade 1. Με την ασθενή να αρνείται ένα άμεσο χειρουργείο, η καθυστερημένη οριστική χειρουργική θεραπεία 7 μήνες αργότερα αποκάλυψε ένα σταδίου IV, Grade 1, ενδομητριοειδούς τύπου καρκίνο του ενδομητρίου. Επίσης υπάρχει αναφορά⁵³ στη βιβλιογραφία για δύο ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου που αντιμετωπίστηκαν αποκλειστικά με ενδομητρικό σπείραμα λεβονοργεστρέλης, το οποίο απελευθερώνει 20 mg ημερησίως. Η μία γυναίκα ήταν 31 ετών και παρόλο που η βιοψία ενδομητρίου στους 3 μήνες ήταν αρνητική, 7 μήνες αργότερα υποβλήθηκε σε ριζική υστερεκτομή και η ιστολογική εξέταση ανέδειξε καρκίνο του ενδομητρίου Grade 1 περιορισμένο στο ενδομήτριο. Η δεύτερη γυναίκα ήταν 62 ετών, υποβλήθηκε επίσης σε ριζική υστερεκτομή μετά από 6 μήνες και η ιστολογική εξέταση αποκάλυψε καρκίνο του ενδομητρίου Grade 1 με μικρή μυομητρική διήθηση. Γενικά η συνολική διάρκεια της όποιας θεραπευτικής αντιμετώπισης, ήταν μικρότερη των 6 μηνών στο 47% των ασθενών, μεταξύ 7 και 9 μηνών στο 17,3% των ασθενών, μεγαλύτερη των 9 μηνών στο 13% των ασθενών, ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τις υπόλοιπες. Όσον αφορά στη συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου υπάρχουν αρκετές αναφορές στη βιβλιογραφία για τη χρήση της υστεροσκοπικής εξαίρεσης της νόσου πριν αρχίσει η ορμονική θεραπεία.²⁶ Μια τέτοια περίπτωση⁵⁷ αφορά διενέργεια συντηρητικής υστεροσκοπικής εξαίρεσης μιας εστίας με σύνθετη υπερπλασία του ενδομητρίου με ατυπία μαζί με το γειτονικό ενδομήτριο και τμήμα του υποκείμενου μυομητρίου ταυτόχρονα με ορμονική θεραπεία με οξείκη μεγιστρόλη (160 mg ημερησίως για 6 μήνες). Εντούτοις 18 μήνες μετά και αφού μεσολάβησαν τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, μια λα-

παροσκοπική επέμβαση αποκάλυψε καρκίνο του ενδομητρίου Grade 2 με μικρή μυομητρική διήθηση και μια μικροσκοπική μετάσταση στην αριστερή ωθήκη και στο χώρο του Douglas. Ωστόσο οι ερευνητές που ασχολήθηκαν με το συγκεκριμένο περιστατικό ανέφεραν ότι η ασθενής είναι πλέον ελεύθερη νόσου μετά από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Μια άλλη περίπτωση 58 αφορά μία άτοκη γυναίκα 31 ετών με καρκίνο του ενδομητρίου σταδίου 1 A (χωρίς μυομητρική διήθηση), στην οποία διενεργήθηκε μια εντοπισμένη υστεροσκοπική εκτομή του όγκου, ενώ παράλληλα ξεκίνησε αγωγή με οξείκη μεγιστρόλη με δοσολογία 160 mg ημερησίως για 6 μήνες. Μετά από συνολικά 10 μήνες υποβλήθηκε σε βιοψία ενδομητρίου, η οποία ήταν αρνητική για κακοήθεια και μετά από 30 μήνες από την υστεροσκόπηση γέννησε ένα υγιές νεογνό, ενώ μετά από συνολικά 33 μήνες παραμένει ελεύθερη νόσου. Σε μία μεγάλη μελέτη,⁵⁹ σε σύνολο 3401 γυναικών οι ερευνητές εντόπισαν με υστεροσκόπηση 19 ασθενείς οι οποίες έπασχαν από καρκίνο του ενδομητρίου, 3 εκ των οποίων ήδη γνώριζαν τη νόσο τους. Μία ασθενής αρνήθηκε να υποβληθεί σε υστερεκτομή και παραμένει ζωντανή και ελεύθερη νόσου 5 έτη μετά την πλήρη υστεροσκοπική εξαίρεση της νόσου, ενώ μία άλλη ασθενής υποβλήθηκε σε υστερεκτομή μετά από ελλιπή υστεροσκοπική αντιμετώπιση. Τέλος μία άλλη ασθενής που αντιμετωπίστηκε με προγεστίνη, ο καρκίνος υποστράφη σε σύνθετη υπερπλασία ενδομητρίου και 4 έτη αργότερα υποβλήθηκε σε υστερεκτομή χωρίς τελικά να βρεθεί κακοήθεια. Σε μια άλλη βιβλιογραφική αναφορά,²⁷ σε μία ασθενή με επιθυμία για εγκυμοσύνη διαγνώστηκε καρκίνος του ενδομητρίου μετά από υστεροσκοπική εξαίρεση πολύποδα ενδομητρίου. Αφού λοιπόν έλαβε αγωγή με οξείκη μεγιστρόλη επί 3 μήνες με δοσολογία 400 mg ημερησίως κατάφερε τελικά να κυοφορήσει. Συμπερασματικά τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη θέση της υστεροσκόπησης ως αποκλειστικής μεθόδου θεραπείας στα πλαίσια της συντηρητικής αντιμετώπισης του καρκίνου του ενδομητρίου είναι ακόμα ελλιπή. Τέλος ελάχιστες μελέτες αναφέρονται στο ρόλο της απόξεσης του ενδομητρίου (D & C) ως αποκλειστικής αρχικής θεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου. Έτσι σε σύνολο 3 ασθενών που υποβλήθηκαν σε απόξεση ως αποκλειστική θεραπευτική αντιμετώπιση, οι 2 τελικά κυοφόρησαν,^{60,61,62} ενώ η μία από αυτές παρέμεινε ελεύθερη νόσου 58 μήνες μετά.⁶⁰ Πράγματι σε μικρής έκτασης νόσο είναι πιθανό με απόξεση να εκκενωθεί πλήρως η ενδομητρική κοιλότητα από τον καρκινικό ιστό. Μία μελέτη έδειξε ότι στο 12% των περιπτώσεων στις οποίες είχε προηγηθεί απόξεση δεν υπήρχε υπολειμματική νόσος στη τελική ιστολογική εξέταση παρασκευάσματος υστερεκτομής.⁶³

Μαιευτική έκβαση - αποτελέσματα

Με βάση πάλι την μελέτη του Ramirez 38 και συνεργατών⁵³ σε συνολικά 133 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συντηρητική αντιμετώπιση για καρκίνο του ενδομητρίου επέτυχαν κύηση, ενώ 8 γυναίκες παρέμειναν άτοκες. Στο 96% αυτών των ασθενών ο καρκίνος παρουσίαζε καλή διαφοροποίηση. Μάλιστα οι 35 από τις κύσεις ήταν αποτέλεσμα τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Τουλάχιστον οι 70 από τις ανωτέρω ασθενείς υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή μετά την ολοκλήρωση της τεκνοποίησης.^{64,65,66,67} Επίσης αναφέρονται 3 περιπτώσεις υπολειμματικής νόσου σε ιστολογική εξέταση, 6,8 και 22 μήνες μετά τον τοκετό. Τέλος σε μία περίπτωση κατά τη διάρκεια καισαρικής τομής βρέ-

θηκε καρκίνος των ωοθηκών.⁴⁹ Γενικά το ποσοστό των επιτυχών κύσεων μετά από συντηρητική αντιμετώπιση καρκίνου του ενδομητρίου ποικίλλει. Σύμφωνα με την μελέτη του Elizur et al⁶⁸ το ποσοστό των επιτυχών κύσεων σε γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου ή με σύνθετη υπερπλασία του ενδομητρίου με ατυπία, που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), αγγίζει το 75% έως και 80%. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν συνολικά 41 μελέτες με μειωτικά αποτελέσματα. Συνολικά λοιπόν 152 γυναίκες εκδήλωσαν επιθυμία για εγκυμοσύνη μετά την ύφεση της νόσου τους, εκ των οποίων το 60% ολοκλήρωσε μία επιτυχή κύηση ενώ συνολικά γεννήθηκαν 107 νεογνά. Μάλιστα το ποσοστό των γυναικών που υποβλήθηκαν σε κάποια τεχνική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ήταν υψηλότερο σε σύγκριση με αυτό των φυσιολογικών κύσεων (80% έναντι 43,2%, $P < 0,01$). Επιπροσθέτως δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στις αυτόματες αποβολές και στις έκτοπες κύσεις μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ το ποσοστό των πολύδυμων κύσεων και των πρόωρων νεογνών ήταν υψηλότερο στην ομάδα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, στην οποία επίσης παρουσιάστηκαν και 3 περιστατικά προεκλαμψίας (εκ των οποίων ένα περιστατικό εκλαμψίας και ένα συνδρόμου HELLP), έναντι ενός μόνο στην ομάδα των φυσιολογικών κύσεων. Μεταξύ των 107 νεογνών, ένα γεννήθηκε με σύνδρομο Down ενώ μόλις ένα χαρακτηρίστηκε ως IUGR. Τέλος μία μητέρα κατέληξε από γενικευμένη μεταστατική νόσο μετά από τελειόμηνη κύηση. Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση μελετών που πραγματοποιήθηκαν από το 1966 έως το 2009, συνολικά αναφέρονται 78 κύσεις σε σύνολο 231 ασθενών (δηλαδή ποσοστό 33,7%), μετά από συντηρητική αντιμετώπιση καρκίνου του ενδομητρίου. Μάλιστα μεταξύ των 78 αυτών γυναικών οι 14 (δηλαδή ποσοστό 17,9%) υποβλήθηκαν σε κάποια τεχνική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και συγκεκριμένα οι 7 σε εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), οι 6 σε μικρογονιμοποίηση (ICSI) και μία γυναίκα σε ενδοσαπλιγγική μεταφορά γαμετών (GIFT). Τέλος μία άλλη ανασκόπηση 69 συνολικά 197 γυναικών με καρκίνο ενδομητρίου που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά έδειξε ότι τουλάχιστον για τις ασθενείς που υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία, σε σύνολο 82 ασθενών με καλή απάντηση στη θεραπεία οι 43 κυφόρησαν, ενώ σε σύνολο 53 με υποτροπή της νόσου οι 17 τελικά κυφόρησαν πριν ή μετά την υποτροπή.

Follow up-Παρακολούθηση

Δυστυχώς, παρά τις συνεχείς προσπάθειες στο χώρο της έρευνας, δεν διαθέτουμε ακόμα την απαιτούμενη εμπειρία ώστε να διαμορφώσουμε ένα αξιόπιστο πρωτόκολλο παρακολούθησης των ασθενών αυτών. Μάλιστα θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι περίπου το 1/3 των νέων γυναικών με καρκίνο του ενδομητρίου που θα αντιμετωπιστούν συντηρητικά και θα υποβληθούν σε κάποια τεχνική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θα παρουσιάσουν υποτροπή της νόσου. Εντούτοις σύμφωνα με τα μέχρι στιγμής δεδομένα μπορούμε να προτείνουμε μία πρώτη βιοψία ενδομητρίου 12 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ορμονικής θεραπείας, αναλογιζόμενοι ότι αυτή η περίοδος είναι το μέσο χρονικό διάστημα ανταπόκρισης της ασθενούς. Στην περίπτωση της θετικής βιοψίας μπορούμε να προτείνουμε στην ασθενή την επιλογή να παραμείνει στη θεραπεία για επιπλέον 12 εβδομάδες (Εικ. 1). Εντούτοις, μία θετική βιοψία αποτελεί μια ισχυρή ένδειξη ότι η ασθενής μας δεν θα ανταποκριθεί στη θεραπεία.

Κατόπιν θα προχωρήσουμε σε μία δεύτερη βιοψία ενδομητρίου, μετά από συνολικά 24 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας που αποτελεί και την μέση αποδεκτή περίοδο θεραπείας που αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Εάν η νέα βιοψία είναι και πάλι θετική τότε η χειρουργική αντιμετώπιση έχει το πρώτο λόγο, ενώ η αρνητική βιοψία θα μας επιτρέψει να ενθαρρύνουμε την ασθενή να επιχειρήσει να κυφορήσει. Ως εκ τούτου και καθώς η στενή παρακολούθηση της ασθενούς είναι υποχρεωτική, η άμεση υστερεκτομή μετά την ολοκλήρωση της κύησης φαίνεται να είναι απαραίτητη. Είναι εκ των πραγμάτων παρακινδυνευμένο να πούμε μετά βεβαιότητας πόσο συχνά θα πρέπει να προβαίνουμε σε βιοψία ενδομητρίου έως ότου επιτευχθεί εγκυμοσύνη. Φαίνεται όμως ότι θα ήταν πολλά υποσχόμενο να λαμβάνουμε βιοψίες περιοδικά, κατά την προωοθυλακιορρηκτική φάση του κύκλου κάθε 3 ή 4 μήνες.

Συμπεράσματα

Όπως και σε άλλες γυναικολογικές κακοήθειες, έτσι και στον καρκίνο του ενδομητρίου η συντηρητική αντιμετώπιση σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών μπορεί να αποτελέσει μία θεραπευτική προσέγγιση της νόσου. Συνεπώς ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στα κριτήρια επιλογής των γυναικών αυτών, ενώ παράλληλα η πλήρης αποδοχή κατόπιν σωστής ενημέρωσης ότι η θεραπεία που θα τις υποβάλλουμε δεν είναι, μέχρι στιγμής τουλάχιστον, επίσημα καθιερωμένη, αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση καθώς υπάρχει πάντα ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου. Ωστόσο η μακροχρόνια επιβίωση και μάλιστα χωρίς παρουσία νόσου φαίνεται να είναι εφικτή μετά από συντηρητική αντιμετώπιση, με την άμεση υστερεκτομή να προτείνεται με την ολοκλήρωση της κύησης. Δυστυχώς η εμπειρία μας σχετικά με τις μεθόδους διατήρησης της γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου είναι ακόμα περιορισμένη και προέρχεται κυρίως από μικρές μελέτες και από αναφορές μεμονωμένων περιστατικών, επομένως επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες αναμένεται να προταθούν μόνο μετά από τυχαιοποιημένες μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών.

Conservative management of patients with endometrial cancer. Reproductive outcomes

Moirogiorgos D., Thomakos N., Kathopoulos N., Rodolakis A.
First Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Athens, "ALEXANDRA" Hospital

Correspondence : Moirogiorgos Dimitrios,
First Department of Obstetrics and
Gynaecology, University of Athens,
"ALEXANDRA" Hospital
Alexandroupoleos 24, 11527, Athens,
Greece E-mail : dmoirr@gmail.com,
Tel: +306984047292

Summary

Endometrial cancer in young and especially null gravid women is a challenging problem with increasing frequency in recent

years. Unfortunately, as for the conservative management of endometrial cancer in young women, worldwide experience and data are lacking, so there is no standard treatment algorithm. However, there are studies in the literature on the use of hormonal treatment and conservative surgical treatment of endometrial cancer. This paper attempts based on current data a literature review of conservative management of endometrial cancer in young women, assessing the feasibility of fertility-sparing approaches in select cases of patients, and summarizing the reproductive outcomes and follow up of these patients.

Key words: endometrial cancer, conservative management, progestin, follow up.

Βιβλιογραφία

1. Cancer facts & figures, 2004. Atlanta, GA7: American Cancer Society;2004.
2. Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998;91:349–54.
3. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF (1981) Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 57:699–704
4. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 2001;83:388–93.
5. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995;85:504–8.
6. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277–300.
7. Herruzo A, Carmona M, Chiva L et al (2003) Evolución de los resultados del tratamiento del cáncer de endometrio en España entre 1980 y 1990. Análisis de las características nacionales de la sociedad española de ginecología y obstetricia. *Prog Obstet Ginecol* 45:54–62
8. Creasman WT (2002) Adenocarcinoma of the uterus. In: DiSaia PJ, Creasman WT (eds) *Clinical gynecologic oncology*. St. Louis, MO, Mosby Inc, pp 289–350
9. Tran BN, Connell PP, Waggoner S et al (2000) Characteristics and outcome of endometrial carcinoma patients age 45 years and younger. *Am J Clin Oncol* 23:476–480
10. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007;109:655–62.
11. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age and younger. *Obstet Gynecol* 1984;64:417.
12. Patsner B. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:249–50.
13. Ib ez E, Chiva L, Rodríguez-Escudero FJ. Resultados de la Encuesta Nacional sobre Carcinoma de Endometrio Diagnosticado en 1993. In: Rodríguez-Escudero, editor. *Avances en Ginecología Oncológica*. Ediciones Sur; 1999. Cáceres.
14. Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:657–62.
15. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y et al (2005) Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 106:693–699
16. Zivanovic O, Carter J, Kauff ND, et al. A review of the challenges faced in the conservative treatment of young women with endometrial carcinoma and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;115:504–509.
17. Eifel P, Hendrickson M, Ross J, et al. Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and uterine corpus. *Cancer*. 1982;50:163–170
18. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer.
19. Shamshirsaz AA, Leitch MW, Odunsi K, et al. Young patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment: a need for vigilance for synchronous ovarian carcinomas, case report and literature review. *Gynecol Oncol*. 2007;104:757–760.
20. Navarria I, Usel M, Rapiti E, et al. Young patients with endometrial cancer: how many could be eligible for fertility sparing treatment? *Gynecol Oncol*. 2009;114:448–451.
21. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C et al (1998) Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, AH, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 22:1012–1019
22. Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, Sutton GP, Alford WM. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol*
23. Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K (2006) Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod* 21:1070–1075
24. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H et al (2007) Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 25:2798–2803
25. Varga A, Henriksen E (1961) Clinical and histopathologic evaluation of the effect of 17- alpha-hydroxyprogesterone-17-n-caproate on endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 18:658–672
26. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:651–7.
27. parac V, Ujevic B, Ujevic M et al (2006) Successful pregnancy after hysteroscopic removal of grade I endometrial carcinoma in a young woman with Lynch syndrome. *Int J Gynecol Cancer* 16[Suppl 1]:442–445
28. Vilos GD, Ettl HC, Edris F et al (2007) Endometrioid adenocarcinoma treated by hysteroscopic endomyometrial resection. *J Min Inv Gyn* 14:119–122
29. Emons G, Heyl W. Hormonal treatment of endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126:619–23.
30. Gallagher CJ, Oliver RT, Ogram DH (1991) A new treatment for endometrial cancer with gonadotropin-releasing hormone analogue. *Br J Obstet Gynaecol* 98:1037–1041
31. De Vriese G, Bonte J (1993) Possible role of goserelin, an LH-RH agonist in the treatment of gynaecological cancers. *Eur J Gynaecol Oncol* 14:187–191
32. Agorastos T, Bontis J, Vakiani A et al (1997) Treatment of endometrial hyperplasias with gonadotrophin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric, and DNA- cytometric data. *Gynecol Oncol* 65:102– 114
33. Kullander S (1992) Treatment of endometrial cancer with GnRH analogues. *Recent Result Cancer Res* 124:69–73
34. Saegusa M, Okayasu I (1998) Progesterone therapy for endometrial carcinoma reduces cell proliferation but does not alter apoptosis. *Cancer* 83:111–121
35. Emons G, Schröder B, Ortmann O et al (1993) High affinity binding and direct antiproliferative effects of luteinizing hormone-releasing hormone analogs in human endometrial cancer cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1458–1464
36. Deligdisch L (1993) Effects of hormone therapy on the endometrium. *Mod Pathol* 6:94–106
37. Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian GD Jr et al (1985) Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 66:106–110 1988;158:796–807
38. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade I endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004;95:133–8.
39. Yasuda M, Matsui N, Kajiwara H, Osamura RY, Miyamoto T, Murakami M, et al. Malignant transformation of atypical endometrial hyperplasia after progesterone therapy showing germ-cell tumor-like differentiation. *Pathol Int* 2004;54:451–6.
40. Ferrandina G, Zannoni GF, Gallotta V, Foti E, Mancuso S, Scambia G. Progression of conservatively treated endometrial carcinoma after full term pregnancy: a case report. *Gynecol Oncol* 2005;99:215–7.
41. Cormio G, Martino R, Loizzi V, Resta L, Selvaggi L. A rare case of choroidal metastasis presented after conservative management of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:2044–8.
42. Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, Hsueh S, Chou HH, Soong YK, et al. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002;94:2192–8.
43. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 2001; 167: 39–48.
44. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 434–440.
45. Park JC, Cho CH, Rhee JH. A successful live birth through in vitro fertilization program after conservative treatment of FIGO grade I endometrial cancer. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 567–571.
46. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2003;102:718–725.
47. Signorelli M, Caspani G, Bonazzi C, Chiappa V, Perego P, Mangioni C. Fertility-sparing treatment in young women with endometrial cancer or atypical complex hyperplasia: a prospective single-institution experience of 21 cases. *BJOG* 2009; 116: 114–118.

48. Bokhman JV, Chepick OF, Volkova AT, et al. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? *Gynecol Oncol.* 1985;20:139-155
49. Huang SY, Jung SM, Ng KK, Chang YC, Lai CH. Ovarian metastasis in a nulliparous woman with endometrial adenocarcinoma failing conservative hormonal treatment. *Gynecol Oncol* 2005;97:652-5.
50. Burnett AF, Bahador A, Amezcua C. Anastrozole, an aromatase inhibitor, and medroxyprogesterone acetate therapy in premenopausal obese women with endometrial cancer: a report of two cases successfully treated without hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2004;94:832-834.
51. Kung FT, Chen WJ, Chou HH, et al. Conservative management of early endometrial adenocarcinoma with repeat curettage and hormone therapy under assistance of hysteroscopy and laparoscopy. *Hum Reprod.* 1997;12:1649-1653.
52. Lai CH, Hsueh S, Chao AS, Soong YK (1994) Successful pregnancy after tamoxifen and megestrol acetate therapy for endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 101:547-549
53. Bahamondes L, Huguet PR, Andrade KC, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (MirenaI) as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:580-582.
54. Kothari R, Seamon L, Cohn D, et al. Stage IV endometrial cancer after failed conservative management: a case report. *Gynecol Oncol.* 2008;111:579-582.
55. Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Taylor A. Levonorgestrel-releasing intrauterine system as a therapy for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2004;95:762-764.
56. Dhar KK, NeedhiRajan T, Koslowski M, et al. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2005;97:924-927.
57. Corrado G, Baiocco E, Carosi M, et al. Progression of conservatively treated endometrial complex atypical hyperplasia in a young woman: a case report. *Fertil Steril.* 2008;90:2006.e5-e8. Epub 2008 Aug 9.
58. Mazzon I, Corrado G, Morricone D, et al. Reproductive preservation for treatment of stage IA endometrial cancer in a young woman: hysteroscopic resection. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15:974-978.
59. Vilos GA, Edris F, Al-Mubarak A, et al. Hysteroscopic surgery does not adversely affect the long-term prognosis of women with endometrial adenocarcinoma. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14:205-210.
60. Shibahara H, Shigeta M, Toji H, Wakimoto E, Adachi S, Ogasawara T, et al. Successful pregnancy in an infertile patient with conservatively treated endometrial adenocarcinoma after transfer of embryos obtained by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1999; 14: 1908-1911.
61. Schammel DP, Mittel KR, Kaplan K, et al. Endometrial adenocarcinoma associated with intrauterine pregnancy: a report of five cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;17:327-335.
62. Kempson RL, Pokorny GE. Adenocarcinoma of the endometrium in women aged forty and younger. *Cancer.* 1968;21:650-662.
63. Daniel AG, Peters WA 3rd. Accuracy of office and operating room curettage in the grading of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1988;71:612-614
64. Mitsushita J, Toshihiko T, Kato K, Fujii S, Konishi I. Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Oncol* 2000;79:129-32.
65. Pinto AB, Gopal MG, Herzog TJ, Pfeifer JD, Williams DB. Successful in vitro fertilization pregnancy after conservative management of endometrial cancer. *Fertil Steril* 2001;76:826-9.
66. Lowe MP, Bender D, Sood AK, Davis W, Syrop CH, Sorosky JI. Two successful pregnancies after conservative treatment of endometrial cancer and assisted reproduction. *Fertil Steril* 2002;77:188-9.
67. Zuckerman B, Lavie O, Neuman M, Rabinowitz R, BenChetrit A, Voss E, et al. Endometrial stage I—grade II. Conservative treatment followed by a healthy twin pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:172-4.
68. Elizur SE, Beiner ME, Korach J, Weiser A, Ben-Baruch G, Dor J. Outcome of in vitro fertilization treatment in infertile women conservatively treated for endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2007; 88: 1562-1567
69. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Hanprasertpong J. Fertility-sparing in endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67:250-268.