

子宫内膜增生病变进展的相关性研究

张蜀苏, 何艳*

新疆医科大学第一附属医院妇一科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月27日; 录用日期: 2024年2月21日; 发布日期: 2024年2月28日

摘要

子宫内膜增生是非生理性的内膜腺体增生病变, 病情进展过程中, 非典型增生或子宫上皮内瘤变被称作子宫内膜癌的癌前病变, 目前国内外尚无统一的诊疗规范。本文综述了关于子宫内膜增生的分类演变、危险因素和管理治疗的证据基础。据此研究为子宫内膜增生患者恶性病变进展提供警示条件及预防措施, 为达到规范诊断及治疗子宫内膜增生提供帮助。

关键词

子宫内膜增生, 分类演变, 危险因素, 治疗

Correlation Study of the Malignant Progression of Endometrial Proliferative Lesions

Shusu Zhang, Yan He*

Department I of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 27th, 2024; accepted: Feb. 21st, 2024; published: Feb. 28th, 2024

Abstract

Endometrial hyperplasia is a non-physiological endometrial gland hyperplasia lesion. During the progression of the disease, atypical hyperplasia or uterine intraepithelial neoplasia is known as a precancerous lesion of endometrial cancer. At present, there is no unified diagnosis and treatment standard at home and abroad. This review summarizes the evidence based on the evolution of the classification, risk factors, and management of the treatment of endometrial hyperplasia. Accor-

*通讯作者。

dingly, this study provides warning conditions and preventive measures for the progression of malignant lesions in patients with endometrial hyperplasia, and provides help for the standardized diagnosis and treatment of endometrial hyperplasia.

Keywords

Endometrial Hyperplasia, Classification of Evolution, Risk Factors, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内膜癌是全球女性中第六大最常见的癌症,在过去的几十年里,子宫内膜癌的发病率在许多国家都有所增加。这一趋势被认为是由于肥胖的患病率的上升,以及女性生殖模式的变化[1]。三分之一的非典型增生患者被发现同时被诊断为子宫内膜癌,从非典型增生发展为子宫内膜癌的风险为每年 8% [2]。尽管当前尚未建立完善的子宫内膜癌筛查系统,但子宫内膜增生被广泛认为是最常见的子宫内膜癌前期病变,其检测结果为预防工作提供了可能性[3]。临床管理范围从监测或孕激素治疗到子宫切除术的应用取决于子宫内膜增生恶性进展程度或伴随的子宫内膜癌的风险和患者对保持生育能力的期待值。由于不同种类和程度的增生对病情发展为子宫内膜癌的可能性各异,为减少这种早期病变转化为癌症的风险,对各类型增生进行适当的治疗具有重大的临床价值。

2. 子宫内膜增生分类演变

1975 年 WHO (世界卫生组织)将子宫内膜增生分为 3 型:腺囊性增生、腺瘤性增生、非典型增生;1987 年国际妇科病理协会将子宫内膜增生分为:单纯性增生、复杂性增生、非典型增生;1994 年 WHO 基于腺体的增生状态及核异型将其分为四个类型,单纯增生、复杂增生、单纯增生伴不典型增生、复杂增生伴不典型增生,这种分类系统之所以后续被不断修正,很大程度上是因为风险最高的类别,即复杂增生伴不典型增生,未能发现与高发生率或未来子宫内膜样癌相关的重要病变亚群[4]。2003 年修正版的 WHO 分类,该分类将内膜增生按严重程度分为 4 个等级:增生内膜、简单增生、复杂增生、不典型增生。由于循征医学证据表明,在子宫内膜增生病例中,存在不典型增生者与无不典型增生者,两者的治疗及预后巨大的差别。因此 2014 年 WHO 又对其分型方法进行了修订,修订版的 WHO 分类根据是否存在细胞不典型性将子宫内膜增生分为两类:(1) 子宫内膜增生不伴不典型增生(Endometrial hyperplasia without atypia, EH);(2) 子宫内膜不典型增生(atypical hyperplasia, AH) [5]。2014 年和 2020 年 WHO 纳入 EIN 系统,EIN 系统将子宫内膜分为良性子宫内膜增生(Benign or Endometrial hyperplasia, BH/EH)、子宫内膜内皮瘤样变(EIN)、恶性:子宫内膜腺癌(Endometrial cancer, ECa),其中认为 AH 及 EIN 是可合并的。因为对明显的细胞学异型性的重视同时没有忽略更微妙的形态上不同的亚群。故新的二元分类显示出更强大的预后能力、可重复性和与治疗方案的一致性。

AH/EIN 指过度增生的子宫内膜腺体存在细胞的异型性,但缺乏明确浸润的证据[6]。既往研究表明其发病平均年龄 53 岁,约 25%~40% 子宫内膜不典型增生患者同时存在子宫内膜癌。约 1/4~1/3 诊断为 AH/EIN 患者从初始活检到子宫切除术 1 年内发现有子宫内膜癌[7]。在一项针对 477 名患者的多中心研

究中, 将 1994 年与 2014 年世界卫生组织的标准进行了比较, 13% 的非典型增生和 2.3% 的除外非典型增生进展为子宫内膜癌。使用更新的分类, 19% 的 EIN 进展, 0.6% 的非 EIN 病例进展为子宫内膜癌[8]。此数据表明 2014 年后使用纳入的 EIN 系统分类更准确进行对患者的病情进展进行预测。

3. 恶性病变进展的危险因素

子宫内膜增生最重要的危险因素是长期暴露于无拮抗的雌激素[9]。AH 作为 EH 的癌前病变, 其发生的危险因素与众所周知的子宫内膜样腺癌的危险因素密切相关。暴露于没有孕激素保护作用的过量雌激素可能是内源性或外源性的[10]。

3.1. 肥胖

肥胖是 EH/EC 的最强危险因素之一, 随着肥胖严重程度的增加而增加[11]。在肥胖女性中, 大量的脂肪组织与较高的局部和循环中的雌二醇水平密切相关。这可以通过各种机制来解释。首先, 肥胖者可观察到肾上腺分泌活性的增加, 这导致雄激素前体的增加。这些前体可能在外周组织中转化为雌二醇。其次, 芳香化酶将雄烯二酮转化为雌酮的速率上升, 因为这种转化主要发生在脂肪组织中。最后, 雌二醇的浓度较高的肥胖患者血浆中雌二醇结合性激素结合球蛋白(SHBG)水平通常在降低。这些病理生理学观察结果与临床观察结果一致。在一项包括 916 名患有异常子宫出血的绝经前妇女的回顾性队列研究中, 体重指数超过 30 kg/m² 的患者发生 EH 或 EC 的频率是正常体重女性的 4 倍[12]。

3.2. 慢性无排卵

慢性无排卵是 EH/EC 的另一个重要危险因素。当无排卵发生时, 性激素的产生并不像定期排卵的绝经前妇女那样是周期性的。在没有排卵的情况下, 雌激素水平仍然占优势, 没有排卵后黄体产生的孕激素互相拮抗。这种失衡导致子宫内膜的持续增殖, 从而导致发生 EH 和最终发生子宫内膜样 EC 的风险增加。与无排卵相关的常见情况包括多囊卵巢综合征(PCOS)、高催乳素血症和围绝经期激素状态。然而, 这些结果需要谨慎解释, 因为其他作者怀疑, 风险增加是由于通常与 PCOS 相关的风险因素, 如肥胖和糖尿病, 以及由于一些研究中潜在的选择偏差导致的风险估计的偏差。

3.3. 激素分泌性肿瘤

激素分泌性肿瘤可引起内源性性激素失衡。颗粒细胞瘤代表了卵巢潜在的雌激素分泌性肿瘤。因此, 25%~50% 的卵巢颗粒细胞瘤的女性被诊断为 EH。如果在没有其他已知危险因素的患者中被诊断为 EH, 应排除雌激素分泌性肿瘤。

3.4. 女性生殖因素及内分泌因素

女性生殖因素包括未产、月经不调、初产年龄较大和绝经时间晚。内分泌因素包括孕激素调节基因的下调、高雄激素血症、黄体生成素分泌过多、糖尿病、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、胰岛素样生长因子增加和炎症反应, 所有这些都可能导致加速肿瘤生长的多种相关途径的激活[13] [14] [15]。

3.5. 医源性因素

长期外源性雌激素摄入, 如雌激素治疗缺乏孕激素拮抗, 研究表明雌激素治疗增加了绝经前和绝经后妇女发生 EH 和 EC 的风险。他莫昔芬是激素受体阳性乳腺癌内分泌治疗的最重要的药物之一, 与 EH 和 EC 的风险增加有关。研究发现, 他莫昔芬治疗时间较长与 EC 风险显著增加相关。与未接受他莫昔芬治疗相比, 接受他莫昔芬的相对风险为 2.0 (1.2~3.2), 使用他莫昔芬超过 5 年的相对风险为 6.9 (2.4~19.4)。

此外,与未使用他莫昔芬患者相比,长期使用他莫昔芬(≥ 2 年)与更多 EC 的 III 期和 IV 期相关(分别为 17.4% 和 5.4%, $p < 0.01$)。然而,在激素受体阳性的乳腺癌患者中,与 EC 风险的增加相比,使用他莫昔芬的内分泌治疗的益处明显占优势[16]。部分研究表明,他莫昔芬使用者发生 EH 和 EC 的风险升高可能仅限于绝经后的妇女。与接受安慰剂的女性相比,绝经前接受他莫昔芬治疗的患者,子宫内膜异常的发展没有明显的差异。

3.6. 遗传因素

Lynch 综合征是一种常染色体显性遗传的遗传性疾病。由于 DNA 错配修复(MMR)基因如 MSH2、MLH1、MSH6 和 PMS2 和 EPCAM 的突变引起的遗传性结直肠癌[17]。在最近在英国进行的一项前瞻性横断面研究中,对 500 名 EH 或 EC 的女性进行了 lynch 综合征检测。总的来说,16/500 名参与者患有 lynch 综合征(3.2%, 95% CI 1.8%至 5.1%),另外 11 名(2.5%)的意义不确定的 MMR 变异检测呈阳性。本研究人群中感染 lynch 综合征患者的比例(3.2%)与结肠直肠癌相似。因此,作者建议对 EH 和 EC 进行非选择性筛查[18]。部分专家建议从 35 岁开始对 Lynch 综合征患者每年进行宫腔镜检查 and 子宫内膜取样[19]。这一建议得到了一项前瞻性观察队列研究的数据的支持,该研究比较了宫腔镜和子宫内膜取样与单纯经阴道超声的准确性。宫腔镜和子宫内膜取样的阳性似然比较高,阴性似然比较低[20]。早期识别具有遗传性癌症易感性能够为这些风险最高的个体实施更积极的预防和降低风险的措施。

4. 治疗与管理

4.1. EH

有大量的文献支持口服孕激素和左炔诺孕酮释放宫内系统(LNG-IUS)治疗绝经前和绝经后妇女 EH 的有效性。在最近的 2 项 meta 分析中,包括 8 项随机对照试验,口服孕激素和使用 LNG-IUS 的子宫内膜增生的疾病回归率分别为 67%~72%和 81%~94% [21]。注射醋酸甲羟孕酮也可以作为 LNG-IUS 的替代方案,在 6 个月时回归率达到 92%。芳香化酶抑制剂也是一种有效的治疗选择的 EH。在最近进行的一项随机对照试验中,来曲唑与醋酸甲地孕酮具有相当的疗效和副作用。

通常至少需要 6 个月的治疗时间来监测子宫内膜增生情况,治疗反应的随访应通过子宫内膜取样,通常每 3~6 个月进行一次子宫内膜活检,以确保在治疗期间无疾病进展。对于无反应的患者,决定继续治疗超过 6 个月,治疗 12 个月无反应的患者治疗考虑治疗方式的改变。孕激素治疗通常持续 6 个月,而对有治疗反应的患者,LNG-IUS 则应保留 5 年[22]。在接受孕激素治疗的患者和 BMI 为 35 kg/m^2 或以上的患者中,复发率更高。因此,这些患者的随访时间应延长。

4.2. AH/EIN 甚至进展为 EC

对于已绝经及无生育需求女性:全子宫切除术伴 BSO (输卵管及卵巢切除术)是 AH/EIN 的首选治疗方法,因为其进展为恶性肿瘤或并发子宫内膜的风险很高。虽然在非典型子宫内膜增生的病例中存在潜在的恶性肿瘤,但手术分期包括盆腔淋巴结清扫会导致大多数患者的过度治疗。考虑到子宫切除时淋巴结切除的手术风险,最初更倾向于保守治疗,因为高风险癌的几率较低。进展为 EC 的标准治疗方法是子宫切除术和双侧输卵管卵巢切除术(THBSO)合并或不合并淋巴结切除术生存结果良好,约 74%~91%,特别是对于无淋巴结累及的低级别子宫内膜样肿瘤[23]。

全子宫切除术和双侧附件切除术是子宫内膜非典型增生和早期子宫内膜癌的标准治疗方法。然而,推荐的手术治疗不包含处于生育年龄的女性[24]。有研究表明,从 1990 年到 2015 年,>30 岁女性的怀孕率有所上升。当患者被诊断为妇科恶性肿瘤应该对生育选择积极寻求咨询。一旦疾病好转,他们需采取

辅助生殖技术以实现妊娠[25]。目前的指南推荐对于高分化子宫内膜样膜癌 IA 期可行的孕激素药物保守治疗[26]。对于有生育需求的女性, 可尝试先行保守治疗。例如 GnRH 类似物、二甲双胍和宫腔镜切除联合孕激素似乎可以提高治疗的整体疗效。在病情缓解后, 建议尽快受孕, 或建议进行严格的随访维持治疗以减少复发。然而, 患者必须意识到需要进行严格的随访, 以及病情进展并可能导致预后恶化的风险。治疗的目标是让患者保持生育能力, 方法有逆转疾病、修复子宫内膜功能和预防侵袭性疾病。保守的治疗计划包括使用孕激素(口服或局部给药)、抑制芳香化酶或使用促性腺激素释放激素激动剂。治疗需要持续进行 6 个月, 治疗 12 个月后无反应的患者治疗考虑治疗方式的改变。对于子宫内膜增生的恢复率, 范围从 55%到 92%不等[27]。定期检查子宫内膜应该每 3 个月做一次, 直至采集了两个阴性的样本为止。病程复发的最大威胁发生在病人停药之后的两年里, 因此建议 6 个月后再行子宫内膜取样, 之后则是一年一次。如果在跟踪过程中发现癌症有进一步发展, 那么在用药 12 个月后若增生还未消除或者在应用完孕激素疗法后复发, 并且持续存在异常的月经现象, 或是病人选择放弃对子宫内膜进行监控和药物治疗时, 就应当采取手术治疗。对于不适合接受手术的患者, 复发可采用第二轮孕激素治疗, 预期反应率达到 85%, 如果第二次复发, 可能对第三轮治疗有反应[28]。

目前有其他治疗方式包括在孕激素中加入二甲双胍, 宫腔镜切除子宫内膜联合 LNG-IUS 方案; 减肥手术或其他干预措施来减肥, 无论是单独使用还是联合使用, 都是未来可选择及进一步研究的。在缺乏更大规模的前瞻性研究的情况下, 在推荐非标准的肿瘤治疗之前, 考虑整体的健康和生育潜力是非常重要的。现在还需要进一步的随机对照试验来提供更有力的证据[29]。

5. 结论

目前对于子宫内膜增生及子宫内膜癌的研究逐渐增多, 但对于非典型增生患者的管理仍没有共识, 也缺乏循证、标准化的临床随访指南。同时还需要对病情进展的长期风险进行更多的研究。目前还没有用于子宫内膜癌诊断或预后的常规生物标志物, 鉴于子宫内膜癌新的基因组分类的建立, 使用生物标志物来推动治疗方法将是未来几十年个体化癌症治疗的基石。对于子宫内膜增生患者, 合理的治疗需要可靠的证据, 这对于因生育问题而不希望接受子宫切除术或因合并症而禁忌子宫切除术的患者尤其相关。本文只论述子宫内膜增生相关贴近临床的一部分, 可对子宫内膜增生患者预防及治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Morice, P., Leary, A., Creutzberg, C. and Abu-Rustum, N.D.E. (2016) Endometrial Cancer. *The Lancet*, **387**, 1094-1108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00130-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00130-0)
- [2] Doherty, M.T., Sanni, O.B., Coleman, H.G., et al. (2020) Concurrent and Future Risk of Endometrial Cancer in Women with Endometrial Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **15**, e0232231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232231>
- [3] Sanderson, P.A., Critchley, H.O.D., Williams, A.R.W., Arends, M.J. and Saunders, P.T.K. (2017) New Concepts for an Old Problem: The Diagnosis of Endometrial Hyperplasia. *Human Reproduction Update*, **23**, 232-254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
- [4] World Health Organization (2020) WHO Classification of Tumours. 5th Edition, Volume 4: Female Genital Tumours. WHO, Geneva.
- [5] Kurman, R., Careangiu, M., Herrington, C., et al. (2014) World Health Organisation Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 4th Edition, International Agency for Research on Cancer (LARC) Press, Lyon.
- [6] 全国卫生产业企业管理协会妇幼健康产业分会生殖内分泌学组. 中国子宫内膜增生诊疗共识[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(10): 957-960.
- [7] Committee on Gynecologic Practice Society of Gynecologic Oncology (2015) Committee Opinion No. 631 Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*, **125**, 1272-1278. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000465189.50026.20>

- [8] Ordi, J., Bergeron, C., Hardisson, D., McCluggage, W.G., Hollema, H., Felix, A., *et al.* (2014) Reproducibility of Current Classifications of Endometrial Endometrioid Glandular Proliferations: Further Evidence Supporting a Simplified Classification. *Histopathology*, **64**, 284-292. <https://doi.org/10.1111/his.12249>
- [9] Zeleniuch-Jacquotte, A., Akhmedkhanov, A., Kato, I., Koenig, K.L., Shore, R.E., Kim, M.Y., Levitz, M., Mittal, K.R., Raju, U., Banerjee, S., *et al.* (2001) Postmenopausal Endogenous Oestrogens and Risk of Endometrial Cancer: Results of A Prospective Study. *British Journal of Cancer*, **84**, 975-981. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1704>
- [10] Nees, L.K., Heublein, S., Steinmacher, S., Juhasz-Böss, I., Brucker, S., Tempfer, C.B. and Wallwiener, M. (2022) Endometrial Hyperplasia as a Risk Factor of Endometrial Cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **306**, 407-421. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
- [11] Wise, M.R., Gill, P., Lensen, S., Thompson, J.M. and Farquhar, C.M. (2016) Body Mass Index Trumps Age in Decision for Endometrial Biopsy: Cohort Study of Symptomatic Premenopausal Women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **215**, 598E591-598E598. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.006>
- [12] Ring, K.L., Mills, A.M. and Modesitt, S.C. (2022) Endometrial Hyperplasia. *Obstetrics & Gynecology*, **140**, 1061-1075. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989>
- [13] Dumesic, D.A. and Lobo, R.A. (2013) Cancer Risk and PCOS. *Steroids*, **78**, 782-785. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.04.004>
- [14] Shan, W., Ning, C., Luo, X., Zhou, Q., Gu, C., Zhang, Z., *et al.* (2014) Hyperinsulinemia Is Associated with Endometrial Hyperplasia and Disordered Proliferative Endometrium: A Prospective Cross-Sectional Study. *Gynecologic Oncology*, **132**, 606-610. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.004>
- [15] Campagnoli, C., Abba, C., Ambroggio, S., Brucato, T. and Pasanisi, P. (2013) Life-Style and Metformin for the Prevention of Endometrial Pathology in Postmenopausal Women. *Gynecological Endocrinology*, **29**, 119-124. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.706671>
- [16] Bergman, L., Beelen, M.L., Gallee, M.P., Hollema, H., Benraadt, J. and Van Leeuwen, F.E. (2000) Risk and Prognosis of Endometrial Cancer after Tamoxifen for Breast Cancer. *The Lancet (London, England)*, **356**, 881-887. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02677-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02677-5)
- [17] Lancaster, J.M., Powell, C.B., Chen, L.M. and Richardson, D.L. (2015) Committee SGOCP: Society of Gynecologic Oncology Statement on Risk Assessment for Inherited Gynecologic Cancer Predispositions. *Gynecologic Oncology*, **136**, 3-7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.009>
- [18] Ryan, N.A.J., McMahon, R., Tobi, S., Snowsill, T., Esquibel, S., Wallace, A.J., Bunstone, S., Bowers, N., Mosneag, I.E., Kitson, S.J., *et al.* (2020) The Proportion of Endometrial Tumours Associated with Lynch Syndrome (PETALS): A Prospective Cross-Sectional Study. *PLOS Medicine*, **17**, e1003263. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003263>
- [19] Ledermann, J., Marth, C., Nout, R., Querleu, D., Mirza, M.R., *et al.* (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*, **27**, 16-41.
- [20] Manchanda, R., Saridogan, E., Abdelraheim, A., Johnson, M., Rosenthal, A.N., Benjamin, E., Brunell, C., Side, L., Gessler, S., Jacobs, I., *et al.* (2012) Annual Outpatient Hysteroscopy and Endometrial Sampling (OHES) in HNPCC/Lynch Syndrome (LS). *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **286**, 1555-1562. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2492-2>
- [21] Auclair, M.H., Yong, P.J., Salvador, S., Thurston, J., Colgan, T.T.J. and Sebastianelli, A. (2019) Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, **41**, 1789-1800. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.03.025>
- [22] Moore, E. and Shafi, M. (2013) Endometrial Hyperplasia. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, **23**, 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2013.01.002>
- [23] Concin, N., Matias-Guiu, X., Vergote, I., Cibula, D., Mirza, M.R., Marnitz, S., Ledermann, J., Bosse, T., Chargari, C., Fagotti, A., *et al.* (2021) ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the Management of Patients with 25 Endometrial Carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, **31**, 12-39. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>
- [24] Uccella, S., Zorzato, P.C., Dababou, S., Bosco, M., Torella, M., Braga, A., Frigerio, M., Gardella, B., Cianci, S., Laganà, A.S., Franchi, M.P. and Garzon, S. (2022) Conservative Management of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer in Childbearing Age Women. *Medicina (Kaunas)*, **58**, Article No. 1256. <https://doi.org/10.3390/medicina58091256>
- [25] Obermair, A., Baxter, E., Brennan, D.J., McAlpine, J.N., Muellerer, J.J., Amant, F., Van Gent, M.D.J.M., Coleman, R.L., Westin, S.N., Yates, M.S., *et al.* (2020) Fertility-Sparing Treatment in Early Endometrial Cancer: Current State and Future Strategies. *Obstetrics & Gynecology Science*, **63**, 417-431. <https://doi.org/10.5468/ogs.19169>
- [26] Stewart, K., Campbell, S., Frumovitz, M., Ramirez, P.T. and McKenzie, L.J. (2021) Fertility Considerations Prior to Conservative Management of Gynecologic Cancers. *International Journal of Gynecological Cancer*, **31**, 339-344.

- <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001783>
- [27] Moradan, S., Nikkhah, N. and Mirmohammadkhanai, M. (2017) Comparing the Administration of Letrozole and Megestrol Acetate in the Treatment of Women with Simple Endometrial Hyperplasia without Atypia: A Randomized Clinical Trial. *Advances in Therapy*, **34**, 1211-1220. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0509-8>
- [28] Park, J.Y., Lee, S.H., Seong, S.J., *et al.* (2013) Progestin Re-Treatment in Patients with Recurrent Endometrial Adenocarcinoma after Successful Fertility-Sparing Management Using Progestin. *Gynecologic Oncology*, **129**, 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.12.037>
- [29] Contreras, N.A., Sabadell, J., Verdaguer, P., Julià, C. and Fernández-Montolí, M.E. (2022) Fertility-Sparing Approaches in Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer Patients: Current Evidence and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 2531. <https://doi.org/10.3390/ijms23052531>