

Tratamiento de preservación de la fertilidad en pacientes con diagnóstico de hiperplasia compleja con atipia y cáncer de endometrio grado I

Julián Di Guilmi¹, Romina Verdura R¹, José Napoli^{1,2}, Gustavo A. Maya¹

RESUMEN

Objetivo. Analizar nuestra experiencia en el tratamiento de la hiperplasia compleja con atipia y el carcinoma de endometrio grado I en pacientes premenopáusicas con deseo de fertilidad y revisión de la literatura sobre un área en la cual no hay guías de estándar terapéutico y la mayor experiencia está basada en el análisis de series de casos.

Diseño. Análisis retrospectivo de serie de casos.

Muestra. Diez pacientes con diagnóstico de hiperplasia compleja con atipia y/o carcinoma de endometrio tratadas con progestágenos o dispositivos intrauterinos liberadores de hormonas.

Métodos. Análisis de series de casos de todas las pacientes que han sido tratadas en nuestro centro, haciendo foco en la respuesta al tratamiento, los resultados obstétricos posteriores al tratamiento y el seguimiento.

Resultados. Nueve de 10 pacientes tuvieron buena respuesta al tratamiento. Cinco de las pacientes con buena respuesta lograron embarazos con nacidos vivos posteriores al tratamiento. En 8 de 9 pacientes se logró la respuesta en tres meses de tratamiento. Una paciente remitió su enfermedad a los 6 meses. Hubo dos recaídas, una se diagnosticó 6 meses posteriores a la respuesta completa y la otra 26 meses; esta última paciente logró un embarazo en el período libre de enfermedad. En la paciente que no se logró respuesta se constató en la pieza de histerectomía una histología desfavorable, distinta de la encontrada en las biopsias previas. No hubo muertes relacionadas a la enfermedad ni efectos adversos graves en relación con el tratamiento.

Conclusiones. En coincidencia con lo publicado en la literatura, en nuestra experiencia el tratamiento médico con progestágenos tiene buena efectividad para el control de la hiperplasia y el carcinoma de endometrio, que permite la preservación del útero en pacientes con deseo de fertilidad.

Palabras clave: carcinoma de endometrio, preservación de fertilidad, tratamiento médico, hiperplasia compleja con atipia.

ABSTRACT

Objective: To analyze our experience in the management of complex atypical hyperplasia and grade I endometrial adenocarcinoma in patients with fertility desire and to review the literature, for there are no guidelines of standard treatment and experience is based on case series.

Design: retrospective analysis of a case series.

Sample: 10 patients with complex atypical hyperplasia and grade I endometrial adenocarcinoma who were treated with progestagens or hormone releasing intrauterine system were included in this study.

Methods: We analyze all the patients who have been treated in our center, focusing in treatment response, obstetrical outcomes and follow up.

Results: 9 patients (90%) responded to hormonal treatment. 5 of these were able to conceive and all of them delivered viable infants. 8 of 9 patients achieve treatment response within the first three months. 1 patient had complete response and remission of the disease at the sixth month. There was 2 relapsed, one after six months of complete response to treatment and other 26 months later. The only patient without response to treatment had in the hysterectomy a rare histopathology, different from those diagnosed before. There were no deaths related to the disease as well as no adverse effects with the treatment.

Conclusion: Our data suggest that progestagens are effective for management of complex atypical hyperplasia and grade I endometrial adenocarcinoma as fertility-sparing treatment.

Keywords: endometrial adenocarcinoma, fertility preservation, medical treatment, complex atypical hyperplasia.

Fronteras en Medicina 2015;10(3):101-106

Introducción

En Argentina se diagnosticaron 2203 nuevos casos de cáncer de endometrio durante el 2012¹. Aproximadamente el 5% de las mujeres con esta enfermedad tendrán me-

nos de 40 años, y entre el 20 y el 25% serán premenopáusicas². Es frecuente que estas mujeres tengan deseos de fertilidad asociado a antecedentes de infertilidad anovulatoria relacionada con hiperestrogenismo, lo cual aumenta la probabilidad de presentar hiperplasia compleja con atipia³. La hiperplasia de endometrio es precursora del carcinoma e inclusive estas dos entidades pueden coexistir hasta en el 30% de los casos.

El tratamiento estándar para la hiperplasia atípica y el carcinoma de endometrio consiste en la anexohisterectomía y eventual estadificación quirúrgica incluyendo anexohisterectomía total con lavados peritoneales, y en casos de alto riesgo (invasión miometral mayor del 50%, grado histológico 3 o histología desfavorable) se debe realizar linfadenectomía pelviana y lumboaórtica⁴. Es común que el carcinoma de endometrio se presente en estadios iniciales, y en mujeres jóvenes lo más frecuen-

1. Servicio de Ginecología.

2. Servicio de Patología.

Hospital Británico de Buenos Aires, CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia: Julián Di Guilmi, Servicio de Ginecología, Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, CP 1280AEB, CABA, Rep. Argentina | jdi Guilmi@hbritanico.com.ar

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Recibido: 26/06/2015 | Aceptado: 30/07/2015

Tabla 1.

Referencia (año)	n	Tratamiento	Resultado
Cade TJ et al. ⁷	16	Progesterona VO, DIU Mirena®, ambos	63% respondió al tratamiento 27% no respondió al tratamiento
Koji Yamazawa et al. ⁸	9	Acetato de medroxiprogesterona 400 mg/día	78% respuesta completa 22% respuesta parcial
T.Yahata et al. ⁹	8	Acetato de medroxiprogesterona	75% respuesta al tratamiento
E. Ricciardi et al. ¹⁰	15	Acetato de meggestrol (80-160 mg/día) Acetato de medroxiprogesterona (500-1000 mg/día)	73% respuesta completa
Susumu et al. ¹¹	14	Acetato de medroxiprogesterona 600 mg/día	86% respuesta al tratamiento 58% recurrencia 14% no respondió al tratamiento
Montz et al. ¹²	12	DIU con levonorgestrel	75% biopsia negativa a los 12 meses
Ramirez et al. ¹³	81 (review)	Tratamiento hormonal VO o IM	76% respondió al tratamiento 24% recurrencia
Minaguchi et al. ¹⁴	31	Acetato de medroxiprogesterona 400-600 mg/día	78% respuesta al tratamiento
Imai et al. ¹⁵	14	Acetato de medroxiprogesterona 400-800 mg/día	57% respuesta al tratamiento
Yahata et al. ¹⁶	8	Acetato de medroxiprogesterona 1800 mg/día	88% respuesta al tratamiento
Kaku et al. ¹⁷	30	Acetato de medroxiprogesterona 200-800 mg/día	75% respuesta al tratamiento
Eftekhar et al. ¹⁸	21	Acetato de meggestrol 160 mg/día	86% respuesta al tratamiento
Elizur et al. ¹⁹	8	Acetato de medroxiprogesterona 200-600 mg/día Acetato de meggestrol 160 mg/día	100% respuesta al tratamiento
Gotlieb et al. ²⁰	13	Acetato de meggestrol 160 mg/día Hidroxyprogesterona 8-12 g/día Acetato de medroxiprogesterona 200-600 mg/día	100% respuesta al tratamiento
Hahn et al. ²¹	35	Acetato de meggestrol 160 mg/día Medroxiprogesterona 250-1500 mg/día	63% de respuesta al tratamiento
Han et al. ²²	10	Acetato de meggestrol 80-160 mg/día Medroxiprogesterona 20-1000 mg/día	100% respuesta al tratamiento
Kaku et al. ²³	30	Medroxiprogesterona 200-800 mg/día	75% respuesta al tratamiento
Kim et al. ²⁴	7	Acetato de meggestrol 160 mg/día	57% respuesta al tratamiento
Mao et al. ²⁵	6	Acetato de meggestrol 160 mg/día Acetato de medroxiprogesterona 250-500 mg/día	67% respuesta al tratamiento
Niwa et al. ²⁶	12	Acetato de medroxiprogesterona 400-600 mg/día	100% respuesta al tratamiento
Ota et al. ²⁷	12	Acetato de medroxiprogesterona 600 mg/día	42% respuesta al tratamiento
Park et al. ²⁸	14	Acetato de medroxiprogesterona 250-500 mg/día Medroxiprogesterona 30 mg VO Acetato de meggestrol 160-240 mg/día	93% respuesta al tratamiento
Perri et al. ²⁹	27	Acetato de meggestrol 160-320 mg/día Norestisterona 5 mg/día Hydroxiprogesterona 2-3 g/semana MPA 100-600 mg/día	89% respuesta al tratamiento
Signorelli et al. ³⁰	21	Progesterona natural 200 mg/día	55% respuesta al tratamiento
Ushijima et al. ³¹	45	Acetato de medroxiprogesterona 600 mg/día	64% respuesta al tratamiento
Wang et al. ³²	9	Acetato de meggestrol 160 mg/día Tamoxifeno 30 mg/d	89% respuesta al tratamiento
Yang et al. ³³	6	Acetato de meggestrol 160 mg/día	67% respuesta al tratamiento
Yu et al. ³⁴	25	Acetato de medroxiprogesterona 250-500 mg/día Acetato de meggestrol Hidroxyprogesterona	75% respuesta al tratamiento
Este trabajo	10	Acetato de medroxiprogesterona 500 mg/día DIU Mirena®	90% de respuesta al tratamiento

te es la presencia de una buena diferenciación celular del tumor, lo cual se relaciona con un buen pronóstico^{5,6}. Actualmente en mujeres con diagnóstico de hiperplasia compleja con atipia o carcinoma de endometrio grado I –en que es posible descartar compromiso del miometrio por resonancia magnética– y deseo de fertilidad futura se puede realizar tratamiento médico hormonal con acetato de medroxiprogesterona, meggestrol o dispositivos intrauterinos liberadores de hormonas. Este tipo de tratamiento está basado en experiencia de va-

rios centros que han publicado informes de series de casos. A los fines de este trabajo hemos realizado una revisión de los trabajos publicados con más de 6 pacientes que hayan comunicado tasa de respuesta al tratamiento; ellos están resumidos en la **Tabla 1**⁷⁻³⁴.

Objetivos del estudio

Analizar retrospectivamente una serie de casos para informar la efectividad del tratamiento médico con

Tabla 2.

Caso	Edad	BMI	Histología	RMN	Tratamiento	Respuesta	Embarazo (pretratamiento)	Embarazo (postratamiento)	Recurrencia	Tratamiento final	Seguimiento (meses)
1	32	39,3	A/H	Sí	P	Sí	No	Sí	Sí	El	48
2	35	26	A	No	M	Sí	Sí	Sí	No	No	65
3	38	23	H	Sí	M	Sí	No	Sí	No	No	34
4	30	31	A	Sí	M	Sí	No	Sí	No	Ea	89
5	40	28	H	Sí	M/D	Sí	No	No	No	No	18
6	42	-	H	Sí	DIU	-	No	-	-	-	-
7	33	36,7	A	Sí	M	No	No	No	No	El	20
8	39	26	H	Sí	M	Sí	No	No	No	No	12
9	40	24	H/A	Sí	M	Sí	No	No	Sí	El	32
10	39	24	H	Sí	P/M	Sí	No	Sí	No	No	14

Tratamiento: medroxiprogesterona 500 mg/día (M); DIU Mirena® (D); progesterona micronizada 400 µg/día (P).

Histología: adenocarcinoma de endometrio G1 (A); hiperplasia compleja con atipia (H).

Tratamiento final: estadificación quirúrgica laparoscópica (El); estadificación quirúrgica laparotómica (Ea).

preservación de fertilidad de la hiperplasia compleja con atipia y del carcinoma de endometrio de todas las pacientes que han sido tratadas en nuestro centro. Secundariamente, evaluar resultados obstétricos de estas pacientes, recidivas de la enfermedad, tratamiento posterior al tratamiento médico de preservación y tiempo de seguimiento.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, basado en el análisis de una serie de casos. Se utilizó la base de datos del Servicio de Ginecología del Hospital Británico de Buenos Aires.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico de Buenos Aires, cumpliendo los requisitos en cuanto a diseño, recolección de datos, confidencialidad y reparos éticos. Se incluyeron:

- Pacientes con diagnóstico de hiperplasia compleja con atipia y carcinoma de endometrio Grado I.
- Pacientes con manifiesto deseo de fertilidad posterior al tratamiento.
- Resonancia magnética o ecografía transvaginal compatible con enfermedad limitada al endometrio.
- Pacientes premenopáusicas que hayan sido tratadas con progestágenos (progesterona, acetato de medroxiprogesterona, megestrol o dispositivo intrauterino con liberación de progestágenos).

Se excluyeron aquellas pacientes que no hayan manifestado deseo de fertilidad, que no hayan recibido tratamiento con las drogas especificadas o en las que no se pueda recolectar alguno de los datos en la historia clínica.

Nuestro protocolo para el tratamiento con preservación de fertilidad consiste en:

- Revisión de tacos para confirmar diagnóstico en aquellas pacientes que vienen derivadas de otro centro. En aquellos casos con discordancia se procede a realizar nueva histeroscopia con biopsia.
- Tratamiento médico con acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol y en casos que no se cuente con ninguna de las dos drogas se indica colocación de DIU con liberación de progesterona Mirena (Bayer) durante tres meses.
- Biopsia de control de respuesta al tratamiento a los tres meses de comenzado el tratamiento. Se continúa el tratamiento médico por tres meses salvo presencia de progresión en la patología.
- Nueva biopsia de control a los tres meses de la última biopsia (seis meses de comenzado el tratamiento). Si continúa con respuesta al tratamiento se autoriza el embarazo.

Resultados

Se incluyeron diez pacientes en el estudio. La edad media fue de 37 años (rango: 30-42)

Nueve pacientes eran nulíparas al momento del diagnóstico, y 6 de estas pacientes se encontraban en estudio por infertilidad primaria, sin presentar un síntoma claro de alteración del ritmo menstrual.

De las 10 pacientes estudiadas, 7 recibieron solo acetato de medroxiprogesterona. Una de estas pacientes recibió progesterona natural al comienzo del tratamiento hasta que fue derivada a nuestro centro. Una paciente recibió progesterona natural durante todo el seguimiento, otra tratamiento combinado (DIU y medroxiprogesterona) y otra solamente DIU liberador de hormona. Nueve pacientes respondieron al tratamiento (80%), en 8 de estas pacientes se obtuvo una nueva biopsia en la cual solo se veía reacción de-

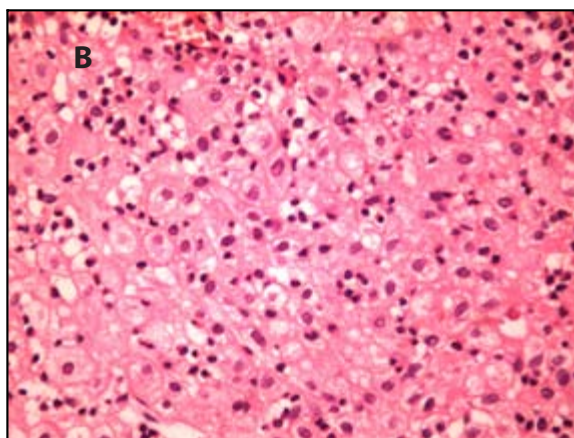
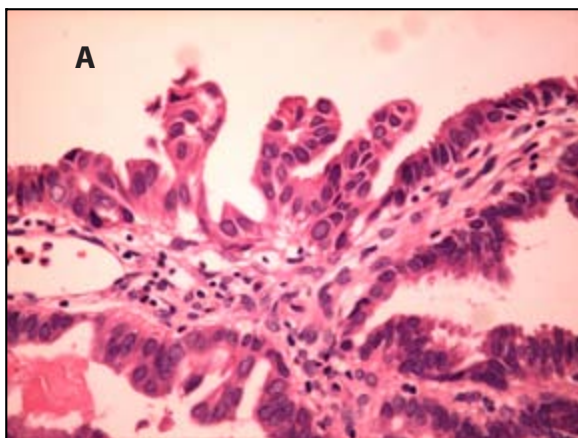


Figura 1. A. Adenocarcinoma grado 1 de endometrio. B. Endometrio con reacción decidual posterior al tratamiento.

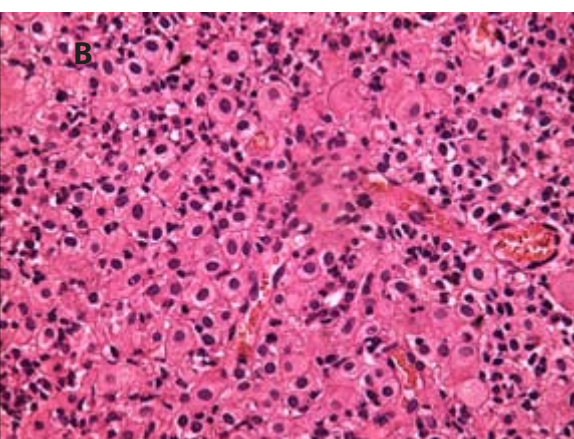
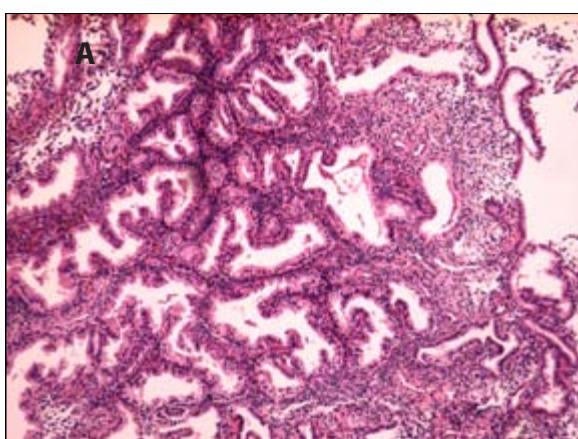


Figura 2. A. Hiperplasia con atipia. B. Endometrio con efecto hormonal secundario al tratamiento.

ciduoide con efectos hormonales secundarios al tratamiento sin evidencia de hiperplasia o carcinoma luego de 3 meses de tratamiento. Una sola paciente respondió a los 6 meses de iniciado el tratamiento, llamativamente esta paciente tuvo una recaída luego de 6 meses de presentada la respuesta completa. En la (Figura 1) se puede ver la respuesta al tratamiento de una paciente con adenocarcinoma grado 1, y en la (Figura 2) la respuesta completa de una paciente con hiperplasia con atipia.

Una paciente no respondió al tratamiento (caso 7), esta paciente presentó en la pieza de histerectomía un carcinoma seroso papilar que no había sido detectado en las biopsias previas lo cual podría explicar la falta de respuesta al tratamiento ya que se trata de una estirpe con poca respuesta a este tipo de tratamientos. Dos pacientes presentaron una recaída de la enfermedad. El caso 9 presentó una recaída 6 meses posteriores a obtener una patología negativa en la segunda histeroscopia con biopsia. Se trató de una paciente de 40 años con antecedentes de infertilidad primaria que fue derivada a nuestro centro con diagnóstico de hiperplasia con atipia de endometrio con focos de adenocarcinoma grado 1 y que realizó tratamiento con medroxiprogesterona.

En el primer control luego de 3 meses de tratamiento persistía la hiperplasia atípica pero sin focos de adenocarcinoma, y en el control a los 6 meses de iniciado el tratamiento la respuesta fue completa encontrándose un endometrio con reacción decidual. En ese momento se autorizó la búsqueda de embarazo y siguió con controles. A los 6 meses se encontró una imagen anexial de 7 cm con CA 125 elevado por lo cual se realizó la anexectomía que arrojó un diagnóstico de adenocarcinoma endometroide con mismo hallazgo en la pieza de histerectomía. El caso 1 presentó una recaída con la aparición de hiperplasia atípica de endometrio 26 meses luego de la última biopsia, que informó remisión completa de la enfermedad. Esta paciente logró un embarazo con nacido vivo en el período libre de enfermedad. Actualmente continúa en controles manteniendo curación clínica. Cuando se obtuvo el diagnóstico de la recidiva se realizó la estadificación quirúrgica, encontrándose hiperplasia atípica de endometrio en la pieza de histerectomía. Cinco pacientes tuvieron embarazos con nacidos vivos posteriores al tratamiento. Dos pacientes pudieron lograr dos embarazos consecutivos, ambos con nacidos vivos posteriores al tratamiento (caso 2 y 4).

El tiempo de seguimiento medio fue de 36 meses (rango: 12-89), una paciente (caso 6) no realizó los controles posteriores al inicio del tratamiento. No hubo muertes relacionadas con la patología, ni efectos adversos graves en relación con el tratamiento. Todas las pacientes incluidas en el estudio están en la **Tabla 2**.

Discusión

Las pacientes con carcinoma de endometrio grado I sin invasión miometral tratadas con cirugía convencional tienen una sobrevida global del 99,2% a los 5 años y 98% a los 10 años³⁵. Un tratamiento ideal de conservación de fertilidad está basado en otorgar a la paciente la oportunidad de poder concebir sin perjuicio en los resultados en cuanto a sobrevida global y tiempo libre de enfermedad. Las excelentes tasas de sobrevida del carcinoma de endometrio en estadios temprano han permitido hacer foco en el tratamiento médico en pacientes premenopáusicas.

Una de las primeras publicaciones en mostrar el uso de progestágenos en carcinoma de endometrio fue hecha por Kelly y Barker en 1961³⁶. Posteriormente, aparecieron publicaciones con análisis de series de casos en relación con el tratamiento médico del carcinoma de endometrio en estadios iniciales, con tasas de respuestas que van del 55% al 100%. En coincidencia con nuestra experiencia, el carcinoma de endometrio en pacientes premenopáusicas parece tener buena respuesta a los progestágenos (**Tabla 1**).

En cuanto al tipo de progestágeno más efectivo, no se han hecho trabajos que demuestren con alto grado de evidencia cuál agente progestágeno es mejor, con dosis o vía de administración. El uso de dispositivo intrauterino liberador de progesterona solo o en combinación con progestágenos vía oral tampoco se puede usar como un estándar por falta de evidencia. A pesar de esto, se puede ver que las tasas de respuesta son buenas y las tasas de sobrevida son altas, con baja incidencia de recaídas, independientemente del tipo de droga usada, lo cual estaría relacionado con el comportamiento benigno de esta enfermedad. A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, en cuanto al diseño retrospectivo y al número de pacientes, creemos que resulta importante conocer para nuestro medio, en donde la disponibilidad de drogas como el megestrol algunas veces es limitada por problemas de producción nacional o importación, que las tasas de respuesta al acetato de medroxiprogesterona es buena, inclusive con pacientes que han logrado dos embarazos posteriores al tratamiento. El único trabajo publi-

cado previamente que haya estudiado este tipo de tratamiento en nuestro país fue el de Sardi et al.³⁷, con 4 casos, de los cuales tres tuvieron respuesta al tratamiento. De esta manera y según nuestro conocimiento, esta serie de 10 pacientes sería la experiencia más grande publicada en la Argentina.

No existe tampoco una clara evidencia en cuanto al tiempo estimado en que se debe encontrar una respuesta al tratamiento. Varios autores coinciden en que el tiempo de respuesta debe estar alrededor de los tres meses, considerando falla al tratamiento cuando no hay cambios en la patología luego de transcurrido este tiempo. En cuanto a esto es importante destacar que no hay criterios anatomo-patológicos para objetivar una respuesta al tratamiento, por lo cual, en algunos casos, la presencia de pequeños focos residuales puede interpretarse como falla del tratamiento. Koji Yamazawa et al., en su trabajo del año 2007, proponen el concepto de respuesta parcial, viendo que en controles a los tres meses de comenzado tratamiento podían encontrarse algunos focos de carcinoma los cuales podían desaparecer en el control de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento⁸. Es por esto que recomiendan un tiempo mínimo de 6 meses de tratamiento para considerar la falla al mismo más relacionada con el comportamiento benigno de esta enfermedad.

Por lo tanto, no existen aún guías claras en cuanto al tipo de progestágeno utilizar, el tiempo más adecuado para realizar controles y definir la respuesta, el tiempo prudencial para autorizar el embarazo, y el tratamiento posterior a realizar cumplida la paridad deseada por la paciente. A pesar de esto, la evidencia en cuanto a la seguridad este tipo de tratamiento permite desviarse del estándar para pacientes seleccionadas permitiendo la preservación de la fertilidad³⁸. Consideramos clave en este tipo de tratamiento la correcta selección de las pacientes. Para esto es necesario que la evaluación de la patología esté a cargo de especialistas en patología ginecológica. Creemos necesario la reevaluación de los tacos de anatomía patológica por parte de un centro especializado. A su vez, para incluir a las pacientes en el tratamiento de preservación de fertilidad, consideramos muy relevante la evaluación de la profundidad de la lesión endometrial mediante resonancia magnética para descartar compromiso de la banda hipointensa de seguridad. Nueve de 10 pacientes incluidas en nuestro estudio presentaban RMN con lesiones sin invasión del miometrio.

Algunos autores recomiendan también el estudio de estas pacientes para síndrome de Lynch, lo cual aumentaría el riesgo en estas pacientes jóvenes y su familia de tener patología anexial o de colon.

Bibliografía

1. GLOBOCAN 2012 (IARC) *Section of Cancer Surveillance (6/8/2014)*.
2. Adenocarcinoma of the uterus. In: Di Saia PJ, Creasman WT, editors. *Clinical gynecologic oncology*. St. Louis, MO: Mosby Inc, 2002. p. 289-350.
3. Escobedo LG, Lee NC, Peterson HB, Wingo PA. Infertility-associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 124-8.
4. Liu JH, Greer BE, Curtin J. ACOG Practice Bulletin 65: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 952-3.
5. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 699-704.
6. Geisler HE, Huber CP, Rogers S. Carcinoma of the endometrium in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 657-63.
7. Cade TJ, Quinn MA, Rome RM, et al. Progestogen treatment options for early endometrial cancer. *BJOG* 2010; 117: 879-84.
8. Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, et al. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Human Reproduction* 2007; 22: 1953-8.
9. Yahata T, Fujita K, Aoki Y, et al. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Human Reproduction* 2006; 21: 1070-5.
10. Ricciardi E, Maniglio P, Frega A, et al. Fertility-sparing treatment of endometrial cancer precursors among young women: a reproductive point of view. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 1934-7.
11. Susumu N, Aoki D, Suzuki N, et al. Hormonal therapy for endometrial adenocarcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001; 28: 934-45.
12. Montz FJ, RBristow RE, Bovicelli A, et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 651-7.
13. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, et al. Hormonal therapy for the management of grade I endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 133-8.
14. Minaguchi T, Nakagawa S, Takazawa Y, et al. Combined phosphoAkt and PTEN expressions associated with post-treatment hysterectomy after conservative progestin therapy in complex atypical hyperplasia and stage Ia, G1 adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Lett* 2007; 248: 112-22.
15. Imai M, Jobo T, Sato R, et al. MPA acetate therapy for patients with adenocarcinoma of the endometrium who wish to preserve the uterus-usefulness and limitations. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22: 217-20.
16. Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod* 2006; 21: 1070-5.
17. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, 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.
18. Eftekhari Z, Izadi-Mood N, Yarand F, et al. Efficacy of MA acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: our experiences with 21 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 249-52.
19. Elizur SE, Beiner ME, Korach J, et al. Outcome of in vitro fertilization treatment in infertile women conservatively treated for endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2007; 88: 1562-7.
20. 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: 718-25.
21. Hahn HS, Yoon SG, Hong JS, et al. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1068-73.
22. Han AR, Kwon YS, Kim DY, et al. Pregnancy outcomes using assisted reproductive technology after fertility-preserving therapy in patients with endometrial adenocarcinoma or atypical complex hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 147-51.
23. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, 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.
24. Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, et al. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1997; 79: 320-7.
25. Mao Y, Wan X, Chen Y. Outcomes of conservative therapy for young women with early endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2010; 93: 283-5.
26. Niwa K, Tagami K, Lian Z. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG* 2005; 112: 317-20.
27. Ota T, Yoshida M, Kimura M, et al. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 657-62.
28. Park H, Seok JM, Yoon BS, et al. Effectiveness of high-dose progestin and long-term outcomes in young women with early-stage, well differentiated endometrioid adenocarcinoma of uterine endometrium. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 473-8.
29. Perri T, Korach J, Gotlieb WH, et al. Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients: more than 1 pregnancy can be achieved. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 72-8.
30. Signorelli M, Caspani G, Bonazzi C, et al. Fertility-sparing treatment in young women with endometrial cancer or atypical complex hyperplasia: a prospective single institution experience of 21 cases. *BJOG* 2009; 116: 114-8.
31. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with MPA acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2798-803.
32. Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, et al. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2192-8.
33. Yang YC, Wu CC, Chen CP, et al. Reevaluating the safety of fertility sparing hormonal therapy for early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 287-93.
34. Yu M, Shen K, Yang JX, et al. Outcome analysis of conservative treatment of well-differentiated endometrial adenocarcinoma and severe atypical hyperplasia in young women. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsai Chih* 2006; 41: 242-5.
35. Lajer H, Elnegaard S, Christensen RD, et al. Survival after stage IA endometrial cancer: can follow-up be altered? A prospective nationwide Danish survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 97782.
36. Kelly RH, Baker WH. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. *N Engl J Med* 1961; 264: 216-22.
37. Sardi J, Anchezar Henry JP, Panicer G, Gomez Rueda N, Vighi S. Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 565-8.
38. Gotlieb WH. Fertility preserving treatments for endometrial cancer: The unanswered questions. *Gynecologic Oncology* 2013; 129: 1-2.