

·规范与标准·

子宫内膜癌保留生育功能多学科诊疗中国专家共识

子宫内膜癌保留生育功能多学科诊疗中国专家共识编写组

通信作者:陈晓军,Email: xiaojunchen2013@sina.com,电话:+86-21-33189900

【摘要】 子宫内膜癌发病率不断上升,尤其在中国呈明显年轻化趋势。许多年轻子宫内膜癌患者有迫切生育要求,这使子宫内膜癌保留生育功能治疗成为肿瘤生殖学领域的研究热点。子宫内膜癌保留生育功能治疗涉及妇科肿瘤、生殖内分泌、影像、病理、产科、内分泌等多个学科,目前尚缺乏成熟的子宫内膜癌保留生育功能多学科诊疗规范。本专家共识旨在通过建立规范的子宫内膜癌保留生育功能诊治多学科体系,达到提升子宫内膜癌保留生育功能治疗的有效性和安全性的目的。

【关键词】 子宫内膜肿瘤; 保留生育能力; 多学科诊疗

基金项目:国家重点研发计划(2019YFC1005200);申康临床科技创新项目(SHDC22021219)

Chinese expert consensus on multiple disciplinary treatment in endometrial cancer desiring fertility preserving treatment

Chinese Expert Consensus Compilation Group for Multiple Disciplinary Treatment in Endometrial Cancer Desiring Fertility Preserving Treatment

Corresponding author: Chen Xiaojun, Email: xiaojunchen2013@sina.com, Tel: +86-21-33189900

【Abstract】 The incidence of endometrial cancer is increasing, with the trend of affecting more young women in China. The fact that a large part of young women has not finished childbearing when diagnosed as endometrial cancer makes fertility preserving treatment of endometrial cancer a new challenge in the field of gynecologic oncology and reproductive medicine. Fertility preserving treatment of endometrial cancer involves multiple disciplines including gynecologic oncology, reproductive medicine, radiology, pathology, metabolism and obstetrics, etc. There is no guidance at present for multiple disciplinary treatment (MDT) in fertility preserving treatment of endometrial cancer. The consensus aimed to establish the MDT system and help improve the efficacy and safety in fertility preserving treatment of endometrial cancer.

【Key words】 Endometrial neoplasms; Fertility preservation; Multiple disciplinary treatment

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2019YFC1005200); Shen Kang Clinical Technology Innovative Program (SHDC22021219)

伴随不健康生活方式的蔓延和日益普遍的高脂高热饮食模式,子宫内膜癌的发病率不断上升,并呈年轻化趋势,成为威胁年轻妇女生命健康和生殖健康的重要妇科恶性肿瘤。许多年轻子宫内膜癌患者有迫切生育要求,全子宫切除作为子宫内膜

癌的标准治疗术式,使妇女永久性丧失了生育能力,因此,年轻子宫内膜癌患者保留生育功能治疗成为肿瘤生殖领域的新焦点。

作为妇科肿瘤和生殖医学的交叉医学领域,子宫内膜癌保留生育功能治疗不仅包括对恶性肿瘤

DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20220829-00362

收稿日期 2022-08-29 本文编辑 宋培培

引用本文:子宫内膜癌保留生育功能多学科诊疗中国专家共识编写组. 子宫内膜癌保留生育功能多学科诊疗中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(4): 346-356. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20220829-00362.



的治疗,更涉及保留生育功能、辅助生殖和安全妊娠分娩等,涵盖了包括妇科肿瘤、生殖内分泌、影像、病理、产科、内分泌等多个学科,对医疗机构的综合诊治能力提出了更高的要求。

目前子宫内膜癌保留生育功能治疗在诸多方面仍待完善,表现在:①缺乏专业化多学科协作团队,无法做到对逆转恶性肿瘤、保留生育功能、兼顾合并症治疗的一体化评估和系统诊治;②子宫内膜癌保留生育功能治疗手段单一,无法针对患者情况制定个体化优选方案;③肿瘤诊治和辅助生殖理念不能有机结合,肿瘤治疗中过度损伤子宫内膜无法有效妊娠或子宫内膜癌完全缓解后不能有效保护子宫内膜,促使子宫内膜癌短期内复发。这些问题都严重影响了子宫内膜癌保留生育功能的结局。因此,有必要建立规范的子宫内膜癌保留生育功能多学科体系,并在专业肿瘤诊治机构推广,以期提升子宫内膜癌保留生育功能治疗的有效性和安全性,为妇女生命和生殖健康保驾护航。

目前国内外已有子宫内膜癌保留生育功能相关共识发表,但大多局限于妇科肿瘤领域,少有涉及子宫内膜癌保留生育功能密切相关的其他学科领域,如病理、影像、生殖、产科等。鉴于此,我们基于多学科联合诊疗和相关领域专家的意见,共同撰写《子宫内膜癌保留生育功能多学科诊疗中国专家共识》。2021年12月5日,专家组召开专题会议,讨论形成了本共识的基本提纲。基于各单位多学科诊疗(multiple discipline treatment, MDT)经验,结合文献复习形成1份专家意见和10份综述。经专家组讨论整合凝练,形成共识初稿。2022年2月12日,经再次会议讨论后修改,对共识意见投票表决后最终成稿。由于子宫内膜癌保留生育功能MDT尚处于不断探索完善阶段,并无成熟的规范或指南,也缺乏高质量循证医学证据,故本共识并未给出证据级别,但根据专家投票结果形成专家建议等级(A:推荐,即所有专家均同意推荐;B:可供参考,即超过2/3专家同意推荐)。希望基于本共识的初步框架,在今后的临床实践中逐步规范诊疗,并形成较高质量的证据,在提高子宫内膜癌保留生育功能效果的同时也使本共识日臻完善。

本共识将从专家共识建议、子宫内膜癌保留生育功能MDT目的和职责、各学科在子宫内膜癌保留生育功能中的职责和作用、子宫内膜癌保留生育功能MDT方案四部分进行论述。

一、子宫内膜癌保留生育功能MDT专家共识建议

子宫内膜癌保留生育功能治疗应由稳定的高质量多学科团队(包括但不限于妇科恶性肿瘤、生殖内分泌、影像、病理、产科、遗传、内分泌、营养、乳腺、心理等)进行全程诊疗管理(A)。

良好的依从性是提升子宫内膜癌保留生育功能治疗结局的重要因素(A)。

建议采用盆腔增强核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)评估子宫内膜可疑病灶的具体位置、大小和累及范围,指导宫腔镜下定位活检(B)。

宫腔镜可直视下评估子宫内膜病变情况并进行精准病灶去除,提升子宫内膜癌保育疗效(B)。

病理医生应对宫腔镜定点活检标本分别进行定性和定量评估(病灶弥漫或局限,位于子宫内膜表面或基层),以指导诊疗方案的制定(B)。

生育力评估是决定是否保留生育功能以及评估子宫内膜癌保留生育功能治疗完全缓解后妊娠结局的重要指标之一(A)。

局限于内膜层的子宫内膜样癌G2,子宫内膜样癌G1浅表肌层浸润,子宫内膜癌合并早期低危卵巢癌,这3种情况不是子宫内膜癌保留生育功能适应证,但经多学科团队充分评估认为可尝试保留生育功能的,可在知情同意和严密监护下进行谨慎的保留生育功能治疗(B)。

应根据患者具体情况选择最适宜的治疗方式,制定个体化子宫内膜癌保留生育功能治疗方案。宫腔镜病灶去除可联合任何药物治疗以提升保留生育功能疗效(B)。

应在启动保留生育功能治疗同时积极治疗合并症并进行有效体质量管理(A)。

子宫内膜癌完全缓解后应进行积极辅助生殖治疗,建议行体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET),以提升妊娠率。辅助生殖过程中建议采用孕激素保护子宫内膜(A)。

子宫内膜癌完全缓解后如短期内无生育要求应采用孕激素保护子宫内膜,并定期随访,预防及早发现复发(A)。

子宫内膜癌完全缓解后妊娠者存在诸多可能导致产科不良结局的高危因素,应由产科团队全程严密监护(A)。

子宫内膜癌完成生育者仍存在复发进展风

险,如再无生育要求,建议手术切除子宫。经多学科团队充分评估后,严密随访直至子宫切除(B)。

二、子宫内膜癌保留生育功能 MDT 的目的和职责

(一)目标:通过规范的 MDT,为患者提供包括评估、治疗、辅助生殖和预防在内的全周期一体化管理,全面提升子宫内膜癌保留生育功能治疗结局。

(二)针对人群:包括但不限于有保留生育需要,经接诊医生初步评估可能实施保留生育功能治疗的子宫内膜癌和癌前病变(子宫内膜不典型增生)患者。其他特殊的子宫内膜或宫体病变,例如经规范治疗无法完全缓解的子宫内膜增生,子宫内膜不典型息肉状腺肌瘤、低级别子宫内膜间质肉瘤等,有强烈保留生育功能意愿者,也适用于子宫内膜癌保留生育功能 MDT。

(三)MDT 团队建立和职责:子宫内膜癌保留生育功能诊治涵盖妇科恶性肿瘤、生殖内分泌、影像、病理、产科、遗传、内分泌、营养、乳腺、心理等学科。应建立涵盖上述学科在内的稳定的 MDT 团队。MDT 团队要求如下:①各学科应由固定的在本学科具有较深造诣的 1~2 名专家参与 MDT;②MDT 团队从本学科角度进行评估,结合多学科团队意见,经集体讨论后给出个体化诊疗意见;③MDT 各学科应以提升保留生育功能的安全性和有效性为宗旨,通过学科间充分沟通讨论,不断调整优化本学科评估诊疗方案,整体推进子宫内膜病变保育疗效。

(四)MDT 介入时机:MDT 贯穿子宫内膜病变保留生育功能全过程。全面评估患者是否适合保留生育功能治疗、个体化治疗方案的制定、疑难病

例治疗方案的制定、判断是否完全缓解、完全缓解后预防复发措施的制定及辅助生殖方案的制定是 MDT 管理的关键节点(图 1)。

三、子宫内膜癌保留生育功能 MDT 各学科职责和诊疗要点

(一)妇科肿瘤科:妇科肿瘤科承担子宫内膜癌保留生育功能的全程诊疗管理,评估和筛选需要接受 MDT 的患者,并负责组织 MDT 会诊、综合 MDT 意见制定诊疗方案和具体实施。具体职责如下。

1. 患者全程管理和沟通:妇科肿瘤科实施首诊负责制,负责安排协调所有评估诊疗,并保持与患者的全程沟通交流。

2. 接诊和全面评估:对初诊患者应全面评估,包括详细询问病史(家族史、内科病史等)、一般情况评估、生化指标、影像学等检查及宫腔镜评估等。

3. 签署知情同意书:对有强烈保留生育功能意愿的子宫内膜病变患者应充分告知保留生育功能治疗相关风险和获益,在患者和家属充分知情同意后,签署知情同意书并作为档案留存。

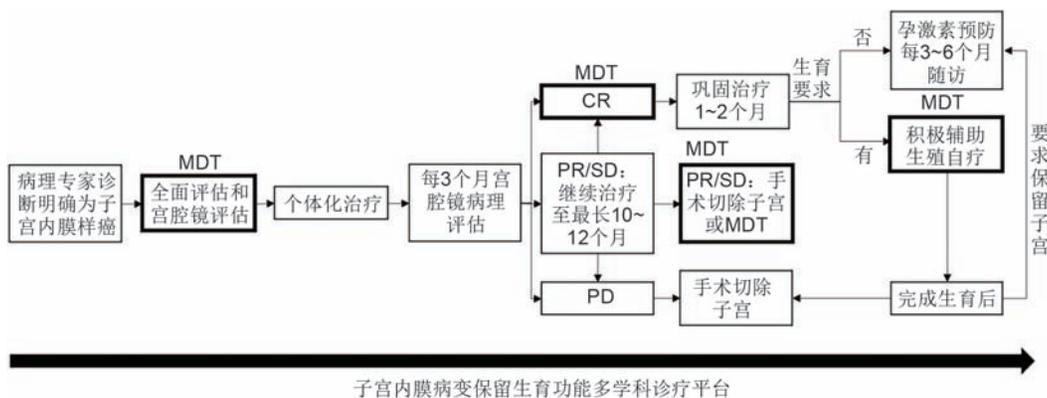
4. 组织 MDT 和实施个体化诊疗:为初诊、完全缓解、疑难病例组织 MDT 会诊,负责准备 MDT 病史、综合 MDT 意见形成诊疗方案并具体实施。

5. 疗效评估:安排子宫内膜活检评估疗效。

6. 制定预防复发方案和辅助生殖:对完全缓解患者,根据 MDT 意见制定个体化预防复发方案,或转给 MDT 辅助生殖专家进行辅助生殖治疗,同时负责患者辅助生殖期间的全程跟踪。

7. 妊娠期和产后管理:协助产科专家进行妊娠、分娩的全程管理,商讨决定分娩后子宫去留问题。

8. 随访:为所有完全缓解、完成生育后进入预防阶段的患者制定预防复发和随访方案,并进行跟踪随访。



注:MDT 示多学科诊疗;CR 示完全缓解;PR 示部分缓解;SD 示疾病持续存在;PD 示疾病进展

图 1 子宫内膜癌保留生育功能治疗 MDT 管理关键节点

(二)病理科:病理评估贯穿子宫内膜癌保留生育功能治疗前诊断、治疗过程中疗效评估和指导治疗方案选择、完全缓解后随访全过程。

1.精确诊断:由于子宫内膜病变病理诊断的一致性较低,建议不同时间的所有子宫内膜病变病理切片由同一资深病理专家再次仔细评估^[1-2]。

2.首次评估:子宫内膜病变首次评估时进行定性诊断(不典型增生或子宫内膜样癌、亚型、分级),综合患者病史、用药情况及病理评估结果,判断患者是否适合保留生育功能治疗,协助个体化保育方案制定。

3.定性、定量结合评估:保留生育功能治疗过程中对宫腔镜定点活检标本分别进行定性和定量(病灶弥漫或局限,位于子宫内膜表面或基底层)评估,对需重点监测的部位(如可疑肌层浸润,可疑病灶)提出诊疗建议(如局部电切,或重点活检),并动态监测治疗效果,指导个体化诊疗方案的制定。

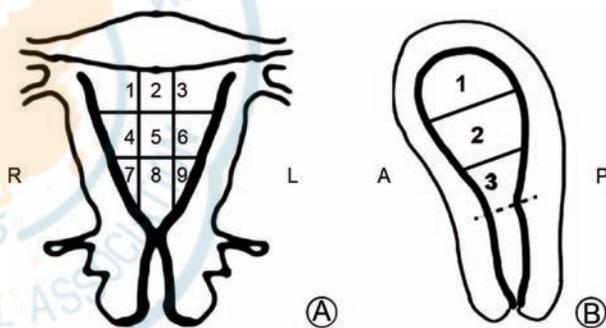
4.个体化评估:在治疗开始后,每一次送检标本均需要参考当前保留生育功能治疗方案、宫腔镜活检/切除部位及前一次病理诊断后方能给出病理诊断和建议。不同治疗方案可能导致子宫内膜在镜下形成不同的反应特征;活检/切除部位对是否为持续性病变或新发病变具有提示作用;前次病理诊断对本次的病变更缓解程度具有参考价值。

5.分子检测:所有拟行保留生育功能治疗的子宫内膜病变在启动保留生育功能治疗前,需常规进行雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)、P53、Ki67、错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白(MLH1、PMS2、MSH2及MSH6)的免疫组织化学检测。治疗过程中动态评估ER、PR及Ki67的表达变化。子宫内膜癌保留生育病例可考虑行分子分型检测,但其价值尚待进一步研究。*p53*突变类型由于恶性程度高,对激素不敏感,不建议保留生育功能治疗。

(三)影像科:增强MRI、增强CT和超声检查是子宫内膜癌保留生育诊疗的重要影像评估手段。其中上腹部增强CT用于评估上腹部腹膜后淋巴结及其他脏器累及情况。盆腔增强MRI主要用于启动治疗前评估和定位可疑子宫内膜和子宫外病灶指导宫腔镜和/或腹腔镜定位活检或病灶切除。超声检查因其便捷和灵活性,更多用于诊疗过程中和完全缓解后随访。

子宫内膜病变评估首选盆腔增强MRI,应以宫腔线为基准确定扫描矢状位、横断位及冠状位。应详细评估和报告病灶具体位置和大小(如宫腔上段近宫底、宫腔下段、宫角区);对影像学可疑肌层浸润区应重点描述以指导宫腔镜定位活检,应注意鉴别机械性损伤或子宫腺肌病与子宫内膜癌肌层浸润导致的结合带缺失或模糊。注意评估有无宫颈间质累及、子宫外累及、盆腔淋巴结有无肿大或可疑转移(主要基于淋巴结短轴直径:盆腔淋巴结>8 mm,主动脉旁淋巴结>10 mm)。九宫格宫腔定位图可用于可疑病灶定位标记(图2)。

(四)辅助生殖科:子宫内膜癌保留生育功能患者多存在内膜损伤、排卵功能障碍、合并肥胖症等影响妊娠的不良因素,完全缓解后自然妊娠率低,需在积极辅助生殖治疗的同时保护内膜预防复发,改善妊娠结局。



注:将宫底至宫颈内口的距离用两条水平线三等分;将双侧输卵管开口之间的距离用两条垂直线三等分。至此我们将宫腔的前壁和后壁分别分为9个区域,分别标记为A1~A9和P1~P9;宫底被平均分为3个区域,标记为F1~F3;子宫左侧壁和右侧壁各分为3个区域,分别标记为L1~L3和R1~R3;左侧宫角的前壁和后壁分别被标记为LUH1和LUH2,右侧宫角的前壁和后壁分别被标记为RUH1和RUH2;宫颈内口的前壁、左壁、后壁和右壁分别被标记为C1、C2、C3和C4

图2 九宫格宫腔定位图

A示子宫冠状位示意图;B示子宫矢状位示意图

1.生育力评估:在内膜癌保留生育功能启动前和启动辅助生殖治疗前均应进行生育力评估。对影响生育的疾病,如肥胖、多囊卵巢综合征、甲状腺疾病、高泌乳素血症、高血压等,应在保留生育功能治疗的同时进行积极处理。

2.辅助生殖治疗策略

(1)卵巢储备功能好,双侧输卵管通畅,男方精液检查正常者:如有自发性排卵,建议自然周期卵泡监测;如稀发排卵,建议促排卵治疗,卵泡监测。指导同房3~6个周期,如果未孕改行IVF-ET治疗。



(2) 卵巢储备功能不佳, 和/或输卵管不通畅, 和/或男方少弱精子症的患者: 建议直接行 IVF-ET 治疗。

(3) 合并染色体异常、遗传性疾病或复发性流产等的患者: 建议完善相关辅助检查, 遗传咨询, 可考虑行胚胎植入前遗传学检测。

(4) 促排卵药物的选择: 建议来曲唑作为一线促排卵药物。理想的促排卵方案应尽可能防止内源性雌激素水平升高导致的子宫内膜病变复发或进展。推荐卵泡期高孕激素状态下促排卵 (progestin-primed ovarian stimulation, PPOS) 方案^[3-4]。对子宫内膜癌复发风险较高的患者, 建议放置曼月乐环同时行 IVF 促排卵治疗。

(5) IVF-ET 策略: 卵巢储备功能正常患者先行促排卵+全胚冷冻+冷冻胚胎复苏移植; 卵巢低反应患者行自然周期/微刺激促排卵+黄体期两次取卵。建议胚胎移植前宫腔镜评估子宫内膜情况是否适合移植, 同时评估子宫内膜病理状态。

(五) 内分泌、营养和心理学科: 子宫内膜癌患者多合并胰岛素抵抗、糖尿病、超重或肥胖症。肥胖和胰岛素抵抗是导致子宫内膜癌保留生育功能疗效不佳的独立不良影响因素, 也影响患者妊娠结局^[5]。因此, 在子宫内膜癌保留生育功能治疗时应积极治疗胰岛素抵抗和糖尿病, 并进行积极的体质量管理。应综合内分泌、营养、心理科, 以及运动医学科、普外科等对患者进行全面内科合并症和体质量管理。

(六) 遗传科: 遗传性子宫内膜癌突变占全部子宫内膜癌的 3%~5%, 发病年龄较散发病例低 10 岁, 且多为常染色体显性遗传, 有 50% 的可能遗传给子代。因此, 对于年轻有保留生育功能需求的子宫内膜癌患者, 均应进行遗传性肿瘤筛查, 对可疑病例还需进行胚系检测。对明确诊断的遗传性子宫内膜癌患者, 应予以全面的遗传咨询, 告知其同时罹患其他系统肿瘤的风险及相关筛查方案、对有血缘关系的家族其他成员的影响, 对子代的遗传风险等。对单基因突变遗传性肿瘤, 胚胎植入前遗传学检测技术有助于阻断致病突变遗传给子代。对明确多基因突变的遗传性肿瘤, 目前尚无有效的辅助生殖技术确保不遗传给子代, 应充分告知患者相关的风险^[6]。

(七) 产科: 子宫内膜癌保留生育功能完全缓解后妊娠存在诸多可能导致产科不良结局的高危因素, 如肥胖症、高血压、糖尿病、前置胎盘、胎盘植

入、宫颈松弛等, 危及母儿生命安全, 也给产科监护和处理带来极大挑战。

在明确宫内妊娠后即应对孕妇实施产科评估和密切监护, 及时处理合并症和并发症。肥胖症、糖尿病、高血压等由 MDT 团队中内科医生评估处理。应详细评估母体及子宫情况。尤其关注糖尿病和高血压等代谢性疾病的病史、辅助生殖技术 [包括 IVF/卵胞质内单精子注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI)/胚胎植入前遗传学检测]、宫腔镜操作次数及宫腔镜术中所见等。动态监测宫颈长度及时发现宫颈机能不全, 及时实施宫颈环扎。积极治疗妊娠期糖尿病, 预防和治疗子痫。尤其应通过影像学评估是否存在胎盘前置、粘连、植入、穿透性胎盘植入等。孕 28 周前发现胎盘低置状态, 孕 32 周左右建议阴道超声评估是否有脐带血管前置。

终止妊娠时间和方式根据孕妇合并症、并发症及胎儿情况综合判断决定。子宫内膜癌病史不是提早终止妊娠或选择剖宫产的指征。但应在产前综合评估产时风险并制定预案, 积极预防和处理产时和产后出血。子宫内膜癌完全缓解后妊娠患者是否在剖宫产同时切除子宫需由多学科团队综合评估, 并充分与患者沟通后决定。

(八) 乳腺科: 子宫内膜癌保留生育功能治疗期间及完全缓解后预防均涉及孕激素治疗。长期孕激素使用可能导致乳腺癌发生的风险增加。因此需注意乳腺的评估和保护。乳腺影像报告和数据系统 (breast imaging reporting and data system, BI-RADS) 提示为 4 类、5 类以及伴有高危因素的 3 类患者需行组织病理活检。有乳腺癌病史的子宫内膜癌患者, 如经 MDT 评估可实施保留生育功能治疗, 可使用促性腺激素释放激素类似物 (gonadotropin-releasing hormone analogue, GnRHa) 联合芳香化酶抑制剂 (如来曲唑) 的抗雌激素方案。

四、子宫内膜癌保留生育功能 MDT 方案

所有有保留生育功能意愿的年轻子宫内膜癌患者在启动治疗前均需进行全面的评估, 仅经严格选择符合保留生育功能适应证的患者, 在充分知情同意后, 才能启动保留生育功能治疗。

(一) 保留生育功能治疗前全面评估: 在启动治疗前应进行包括病理、临床、影像、遗传、生育力和宫腔镜等在内的全面评估。

1. 病理评估: 病理评估是决定可否进行保留生育功能治疗最重要的标准。对于仅经子宫内膜吸

取活检或诊刮确诊的病例,由于存在遗漏更严重病变的可能性,需行全面宫腔镜评估和子宫内膜病理检查。在接受孕激素治疗前免疫组织化学评估子宫内膜病灶 ER、PR 为阴性表达者,应进一步详细评估,排除中肾样腺癌等预后不良的特殊病理类型,慎重决定是否适合保留生育功能治疗。分子分型为 p53 突变的子宫内膜癌进展和转移风险高,不建议保留生育功能治疗^[7]。

2. 临床评估:临床评估要有整体观念,充分评估病例是否合并肥胖、糖尿病、高血压等内科并发症;血栓及乳腺癌的高危因素;生殖系统以外恶性肿瘤或其他妇科恶性肿瘤;家族性肿瘤病史或多发病倾向。还应了解患者的肝肾功能、卵巢储备功能、糖、脂代谢指标,肿瘤标志物如 CA125、HE4 等基线状态。注意有无孕激素使用禁忌证,如:乳腺癌、中风、心肌梗塞、肺栓塞、深静脉血栓和吸烟等情况。另外,因子宫内膜癌保留生育功能治疗耗时长,风险大,所以通过与患者及家属充分沟通,使患者具有良好的依从性是保留生育功能治疗的必要条件。

3. 影像和宫腔镜评估:影像和宫腔镜评估明确肿瘤累及范围。对可疑子宫外累及者,如卵巢累及或淋巴结转移,可考虑腹腔镜检查并对可疑病灶行切除病理检查,如排除肿瘤累及,仍可保留生育功能治疗。

4. 生育力和遗传评估:对生育力差的患者[如抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平 < 0.5~1.1 μg/L、子宫内膜损伤严重、合并较严重的子宫腺肌病等],估计即使经积极辅助生殖治疗生育概率也很低,不建议进行保留生育功能治疗。对胚系基因检测明确为遗传性子宫内膜癌患者,应充分告知对子代的影响,慎重考虑是否保留生育功能。需要指出的是,虽然原则上建议保留生育功能治疗患者年龄最大不超过 45 岁,但由于年龄大于 35 岁的患者卵巢功能减退,目前即使子宫内膜病变完全缓解后积极辅助生殖治疗,生育概率也低。因此,在启动保留生育功能治疗前应让患者充分知情。

5. 心理评估:年轻子宫内膜癌患者由于罹患癌症、未婚或未孕,多有较大的精神和心理压力;合并肥胖症、多囊卵巢综合征等的患者也易合并抑郁状态等精神心理障碍。因此建议其进行心理评估,并通过病友联合会、家庭、医疗、社会等资源等给予充分的心理支持和帮助。

(二)保留生育功能治疗的适应证:仅同时满足以下条件的早期子宫内膜癌患者才适合保留生育

功能治疗:病理诊断为子宫内膜样癌 G1,并经病理学专家确认;病灶局限于子宫内膜层,影像学评估无肌层浸润、附件累及或远处转移证据;原则上年龄小于 40 岁,最大不超过 45 岁;无药物治疗禁忌证;有强烈保留生育意愿并签署知情同意书;有良好依从性,能按医嘱进行评估和随访。

(三)未纳入适应证的特殊情况

1. 子宫内膜癌浅表肌层浸润:子宫内膜癌浅表肌层浸润者保育风险较高,原因有①发生宫外转移、淋巴结转移的风险相对高^[8-9];②尽管宫腔镜可切除病灶,但无法确认肌层浸润病灶已完全切除,残留的肌层浸润病灶对孕激素治疗反应差,甚至可能出现疾病进展;③有研究显示,对子宫内膜样癌 G1 的患者, MRI 提示浅肌层浸润但除外宫外转移及淋巴结累及的患者,保留生育功能治疗完全缓解率为 73%,但复发率高达 47%^[9]。专家组认为子宫内膜癌浅表肌层浸润在充分评估无子宫外累及情况下,应充分告知患者复发进展风险,在患者确切知晓相关风险,并强烈要求、签署知情同意后,才可在严密监护下进行保留生育功能治疗,并密切监测疾病进展复发情况。

2. 子宫内膜样癌 G2:综合相关文献报道,子宫内膜样癌 G2 IA 期病例接受保留生育功能治疗,完全缓解率为 60%左右,妊娠率为 40%左右,复发率为 30%左右,子宫切除率约 35%,提示 G2 可能不是保留生育的绝对禁忌证^[10-16]。专家组认为局限于内膜层的子宫内膜样癌 G2 病例,也可在患者充分知情后,在严密监护下给予保留生育功能治疗,并密切监测疾病进展复发情况。

3. 合并早期低级别卵巢内膜样癌:有子宫内膜癌合并早期卵巢癌保留生育功能治疗后成功妊娠分娩个案^[17]。因此,专家组认为经评估为双原发的早期子宫内膜样癌和卵巢癌,经严格评估后也可尝试保留生育功能治疗。

(四)知情同意:应详细告知保留生育功能治疗并非标准治疗方案,充分告知可能面临的风险,包括治疗失败、治疗期间病情进展、需要反复行宫腔镜检查并进行子宫内膜活检评估、药物治疗有相应的不良反应、完全缓解后复发、妊娠率及活产率较低等可能,并签署知情同意书。

(五)治疗方案:对于符合保育指征的病例,应立即启动保留生育功能治疗。需注意子宫内膜癌患者通常合并肥胖、糖尿病、脂肪肝等合并症,应根据患者情况个体化选择不良反应最低,疗效可能最

好的治疗方案。在行保留生育功能治疗的同时,应同步进行合并症的治疗。

1. 一般治疗:尽量去除可能导致子宫内膜病变的内源性或外源性雌激素,如停用口服雌激素类药物,切除分泌雌激素的卵巢肿瘤等。肥胖病例应在专业指导下积极减重。积极治疗各种内科合并症如高血压、糖尿病、脂肪肝等。有血栓形成风险的病例可予阿司匹林或其他抗凝药物,同时监测凝血指标。对患者进行健康教育,倡导健康的生活方式,要求戒烟等,并给予有效的社会心理支持。

2. 药物治疗

(1) 孕激素:高效孕激素为标准治疗方案。醋酸甲地孕酮(megestrol acetate, MA)和醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate, MPA)是最常用的高效孕激素^[18]。近年来左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel intrauterine system, LNG-IUS)局部用药也逐渐被推荐使用^[19]。

① MA 及 MPA:MA 初始剂量为 160~320 mg/d;MPA 初始剂量为 400~600 mg/d,均为连续口服,治疗完全缓解率为 70%~80%,达到完全缓解的中位时间为 6~9 个月,可根据治疗效果延长用药时间,一般不超过 1 年^[20-21]。

不良反应及注意事项:长期服用可造成水肿,肝功能受损,部分病例有头痛、恶心、阴道点滴流血、乳腺胀痛、夜尿增多等症状,一般无需处理。需注意大剂量孕激素可能导致血栓形成风险增加。

② LNG-IUS:美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南将 LNG-IUS 纳入子宫内膜癌保留生育功能治疗方案。文献报道单用 LNG-IUS 治疗子宫内膜癌的完全缓解率为 50% 左右^[19, 22-24]。建议联合全身系统治疗为宜^[13]。LNG-IUS 的优势在于局部释放高效孕激素,全身不良反应发生率较低^[25],肥胖症、血栓高风险患者可考虑使用。

不良反应及注意事项:对于宫腔较大的病例(包括合并影响宫腔的子宫肌瘤等情况)应谨慎选择 LNG-IUS,因可能出现环脱落或下移导致治疗失败甚至进展。通过各种方式将 LNG-IUS 固定于宫腔内,或同时使用 GnRHa 缩小子宫体积可能有助于避免 LNG-IUS 脱落。有乳腺癌病史但已治愈的患者,长期放置 LNG-IUS 其乳腺癌复发风险略有升高趋势,虽差异无统计学意义^[26],但应充分告知可能的风险。

(2) 其他治疗方案:除孕激素为标准治疗方案

外,其他方案均为小样本病例报道,建议仅用于孕激素耐药/无效或不适合采用孕激素治疗的患者。

① GnRHa:通过中枢性抑制下丘脑-垂体-卵巢轴,降低内源性雌激素水平达到治疗目的。一般每 4 周用药 1 次,共 6 次。血栓或乳腺癌高风险病例也可使用。有报道采用 GnRHa 联合 LNG-IUS 治疗,子宫内膜样癌的完全缓解率为 57%^[27]。

不良反应及注意事项:不良反应较少,多为潮热、出汗、骨质疏松等低雌激素表现^[27]。连续使用 GnRHa 半年以上可能导致不可逆的骨质丢失。

② 芳香化酶抑制剂:如来曲唑、阿那曲唑,通过抑制芳香化酶活性降低卵巢及外周组织(如脂肪)雌激素的生成。用法:一般联合 GnRHa 一起使用。在使用 GnRHa 同时,来曲唑 2.5 mg 口服,qd^[28]。

不良反应及注意事项:在保留卵巢的绝经前妇女,如单独使用芳香化酶抑制剂,由于负反馈调节作用,会使卵巢雌激素分泌水平大幅升高。因此,对于保留生育功能的年轻子宫内膜癌患者,不建议单独使用芳香化酶抑制剂^[28]。

③ 炔雌醇环丙孕酮:有报道采用炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗合并多囊卵巢综合征的早期子宫内膜癌^[29]。但应注意该药物中含有炔雌醇成分,可能具有促肿瘤增殖作用,应谨慎使用。对难治性子宫内膜癌患者(常规保留生育功能治疗≥7 个月仍为疾病稳定或≥10 个月仍未达到完全缓解者)的回顾性研究显示,换用炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗后 28 周累计完全缓解率为 83.2% (22/26)^[30]。

(3) 宫腔镜评估和治疗:所有药物治疗同时均可联合宫腔镜评估治疗。宫腔镜联合药物治疗对子宫内膜癌保留生育功能完全缓解率可达 97%,妊娠率为 45%^[31]。在启动治疗前的初次宫腔镜评估后,治疗期间一般每 3 个月进行一次宫腔镜评估。

由于子宫内膜病灶存在多灶性的特点,宫腔镜具有直视下全面评估、精准去除子宫内膜病灶和避免损伤正常子宫内膜的优势,与药物治疗结合,可有效提升子宫内膜癌保育疗效^[31]。

① 宫腔镜全面评估:有利于充分评估子宫内膜病变部位、范围和性质,尤其是两侧宫角及宫腔下段近宫颈管部位。应观察子宫内膜增生范围,有无糟脆样外观,子宫内膜血管增生状况,腺体开口的密集度和开口异型性等。并详细记录可疑病灶部位、大小、性质、病灶基底部范围。也应评估和记录背景子宫内膜厚度、颜色、质地。



②宫腔镜下病灶去除:在全面评估子宫内膜情况后,应去除可疑病灶,同时尽量保护正常子宫内膜,尤其是子宫内膜基底层。其目的在于减小肿瘤负荷,提升药物保守治疗效果,同时避免子宫内膜过度损伤、瘢痕化或宫腔粘连,提升后续妊娠成功率。通常采用冷刀或剪刀逐个去除病灶,应对不同部位病灶分别送检,有利于明确最严重或需要密切关注的病灶部位(如可疑肌层浸润,可疑疾病进展等),指导下次评估时重点关注。在充分去除可疑病灶后,对背景子宫内膜可采取轻轻搔刮或随机活检方式进行病理评估。由于能量器械大范围使用可能对子宫内膜造成不可逆的破坏,建议仅将电切设备谨慎使用于必须通过电切才能去除的局限性病灶。

③子宫内膜癌可疑肌层浸润评估:对影像学检查可疑肌层浸润病灶,应根据盆腔增强 MRI 准确定位可疑病灶的位置、范围和可能浸润深度。在宫腔镜下对可疑病灶进行进一步电切,将可疑子宫内膜病灶、其下方基底层及肌层一并切除,有利于病理准确判断有无肌层浸润。需要注意的是,宫腔镜下一步电切法仅用于诊断是否存在肌层浸润,可能不能完全切除浸润病灶。同时,如病理并未见肌层浸润证据,有未切到肌层浸润病灶的可能,不能完全排除肌层浸润。因此,对这部分影像可疑肌层浸润但病理未见肌层浸润证据而继续接受保留生育功能治疗的患者,仍应严密随访,给予更多关注。

④宫腔镜使用的安全性问题:宫腔镜膨宫压力可能导致子宫内膜癌腹腔内播散,但研究显示与诊断性刮宫相比,宫腔镜不增加子宫内膜癌复发和转移风险^[32]。尽管如此,宫腔镜诊治时应尽量降低膨宫压力,维持最低有效膨宫压,或保持膨宫压力在 13~15 kPa 以下。对于已明确诊断为高级别癌病例避免使用宫腔镜。

(4)治疗方案的选择:应根据病例具体情况选择最适宜的个体化治疗方案。大剂量口服孕激素联合宫腔镜下病灶去除是推荐的治疗方案。对于过度肥胖、血栓风险或乳腺癌风险较高的病例,以及肝功能损伤较重的病例,可考虑 GnRHa 联合芳香化酶抑制剂治疗。

(六)疗效评估和处理:子宫内膜癌保留生育功能治疗期间评估和随访流程见图 1。疗效判断标准:①完全缓解,即治疗后病理检查结果为分泌期子宫内膜、增殖期子宫内膜或其他类型没有异常增

生性改变的子宫内膜;②部分缓解,即治疗后病理检查结果为子宫内膜增生或不典型增生;③疾病稳定,即治疗后病理检查结果与治疗前相同;④疾病进展,即治疗期间病理升级为更高级别内膜样癌、非内膜样癌或出现进展、转移征象。

治疗期间每 3 个月应行血清 CA125、超声及子宫内膜活检以评估疗效。子宫内膜活检首选宫腔镜,也可采用诊断性刮宫。在未达到完全缓解前,建议每 6 个月进行盆腔增强 MRI,必要时行上腹部影像学检查,评估有无肌层浸润、子宫外转移或合并其他生殖系统肿瘤。为了减少大剂量孕激素长期治疗对子宫内膜的抑制作用,初次评估完全缓解后,建议继续原方案巩固治疗 1~2 个月,随后立即启动辅助生殖治疗或改用预防复发维持治疗方案。但仍应在初次病理评估完全缓解后 3 个月再次子宫内膜病理评估确认是否完全缓解。

一般达到完全缓解的中位治疗时间为 6~7 个月^[33]。如治疗 12 个月仍未达到完全缓解,应考虑治疗失败,建议手术切除子宫^[34];如仍强烈要求保留生育功能,应经 MDT 讨论制定诊疗方案^[28, 33]。

(七)辅助生殖及预防复发:达到完全缓解后,有生育要求的患者应尽快行辅助生殖治疗^[35-37],在促排卵治疗期间仍应特别注意子宫内膜的监测和保护,以防内源性雌激素刺激促使疾病复发。拟行 IVF-ET 的患者,可在 LNG-IUS 放置期间促排卵取卵。地屈孕酮 10 mg bid 共 20 d/周期也具有较好的内膜保护作用。子宫内膜癌保留生育功能完全缓解后妊娠率为 35%~47%,活产率为 28%~80%^[38-40]。Park 等^[10]回顾了 141 例经治疗后达到完全缓解的子宫内膜样癌 GIIA 期病例,结果显示使用辅助生殖技术病例的妊娠率达 73%,活产率为 66%。

子宫内膜癌保留生育功能治疗完全缓解后,如未采取有效预防复发措施,其复发率高达 20%~50%^[26, 41-42]。因此完成生育者,如明确无生育要求,建议手术切除子宫^[43]。经多学科团队充分评估后,严密随访直至子宫切除。

对短期内无生育者,应采取长期的有效预防措施,如 LNG-IUS、周期性口服避孕药(如达英-35)、孕激素后半周期治疗等(如地屈孕酮 10 mg bid 共 20 d/周期、安宫黄体酮 10 mg qd 共 15 d/周期,等),并进行严密随访。随访期间,应每 6 个月行超声检查,同时可考虑行子宫内膜病理检查(首选子宫内膜吸取活检)。当出现异常子宫出血等异常情况时

应及时就诊。异常子宫出血、超声提示子宫内膜异常或子宫内膜活检病理提示异常时,建议宫腔镜检查。

执笔专家: 陈晓军(复旦大学附属妇产科医院)、罗雪珍(复旦大学附属妇产科医院)、王超(复旦大学附属妇产科医院)、王懿琴(复旦大学附属妇产科医院)、马凤华(复旦大学附属妇产科医院)、张宏伟(复旦大学附属妇产科医院)、孙莉(复旦大学附属妇产科医院)、余敏(复旦大学附属妇产科医院)、彭婷(复旦大学附属妇产科医院)、张鹏(复旦大学附属妇产科医院)、程亚丽(复旦大学附属妇产科医院)

专家组组长: 陈晓军(复旦大学附属妇产科医院)、王建六(北京大学人民医院)、臧荣余(复旦大学附属中山医院)

专家组成员(按姓名汉语拼音排序): 艾志宏(上海交通大学医学院附属第六人民医院)、曹冬焱(北京协和医院)、陈刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、程玺(复旦大学附属肿瘤医院)、从恩朝(上海市精神卫生中心)、狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院)、冯力民(北京天坛医院)、冯炜炜(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、郭晓青(上海市第一妇婴保健院)、黄鹤(中山大学附属肿瘤医院)、姜洁(山东大学齐鲁医院)、金丽(复旦大学附属妇产科医院)、李科珍(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、李政(云南省肿瘤医院)、刘继红(中山大学附属肿瘤医院)、刘浏(复旦大学附属妇产科医院)、鹿斌(复旦大学附属华山医院)、陆雯(上海市第一妇婴保健院)、鹿欣(复旦大学附属妇产科医院)、强金伟(复旦大学附属金山医院)、邱丽华(上海交通大学医学院附属仁济医院)、曲芃芃(天津市中心医院)、任玉兰(复旦大学附属肿瘤医院)、沈婕(复旦大学附属妇产科医院)、史庭燕(复旦大学附属中山医院)、宋坤(山东大学齐鲁医院)、隋龙(复旦大学附属妇产科医院)、滕银成(上海交通大学医学院附属第六人民医院)、万小平(上海市第一妇婴保健院)、王华英(复旦大学附属肿瘤医院)、王新宇(浙江大学医学院附属第一医院)、汪希鹏(上海交通大学医学院附属新华医院)、王玉东(中国福利会国际和平妇幼保健院)、王颖梅(天津医科大学总医院)、王志启(北京大学人民医院)、吴克瑾(复旦大学附属妇产科医院)、邬素芳(上海市第一人民医院)、徐丛剑(复旦大学附属妇产科医院)、薛凤霞(天津医科大学总医院)、严沁(上海市第一妇婴保健院)、杨佳欣(北京协和医院)、阴传敏(复旦大学附属妇产科医院)、俞梅(北京协和医院)、邹冬玲(重庆大学附属肿瘤医院)、郑莹(四川大学华西第二医院)、周先荣(复旦大学附属妇产科医院)、祝亚平(上海市第一人民医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 陈晓军负责论文构思及撰写;罗雪珍、王超、王懿琴、张宏伟、孙莉、余敏、彭婷、张鹏、程亚丽负责论文撰写;其余专家组组长及成员负责论文修改

参 考 文 献

- [1] Grevenkamp F, Kommos F, Kommos F, et al. Second opinion expert pathology in endometrial cancer: potential clinical implications[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(2): 289-296. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000870.
- [2] Allison KH, Reed SD, Voigt LF, et al. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? [J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(5): 691-698. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318159a2a0.
- [3] Chen J, Cheng Y, Fu W, et al. PPOS protocol effectively improves the IVF outcome without increasing the recurrence rate in early endometrioid endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia patients after fertility preserving treatment[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 581927. DOI: 10.3389/fmed.2021.581927.
- [4] 张少娣, 陈圆辉, 王雪, 等. 高孕激素状态下促排卵方案(PPOS)与非典型微刺激方案在卵巢低反应患者体外受精-胚胎移植(IVF-ET)中的效果[J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(12): 981-985,998. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2016.12.0981. Zhang SD, Chen YH, Wang X, et al. Analysis of progestin-primed ovarian stimulation and atypical mild stimulation during IVF treatment in poor ovarian response women[J]. *Reprod Contracep*, 2016, 36(12): 981-985,998. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2016.12.0981.
- [5] Park JY, Seong SJ, Kim TJ, et al. Significance of body weight change during fertility-sparing progestin therapy in young women with early endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(1): 39-43. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.05.002.
- [6] Crosbie EJ, Ryan N, Arends MJ, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome[J]. *Genet Med*, 2019, 21(10): 2390-2400. DOI: 10.1038/s41436-019-0489-y.
- [7] Crosbie EJ, Kitson SJ, Mcalpine JN, et al. Endometrial cancer[J]. *Lancet*, 2022, 399(10333): 1412-1428.
- [8] Park JY, Kim DY, Kim TJ, et al. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(1): 7-14. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182964ce3.
- [9] Casadio P, Guasina F, Paradisi R, et al. Fertility-sparing treatment of endometrial cancer with initial infiltration of myometrium by resectoscopic surgery: a pilot study[J]. *Oncologist*, 2018, 23(4): 478-480. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0285.
- [10] Newton AM, Pakish JB, Nick AM, et al. Dual progestin therapy for fertility-sparing treatment of grade 2 endometrial adenocarcinoma[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2017, 21: 117-118. DOI: 10.1016/j.gore.2017.08.001.
- [11] Park JY, Seong SJ, Kim TJ, et al. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(1): 136-142. DOI: 10.1097/aog.0b013e31827a0643.
- [12] Vitale SG, Rossetti D, Tropea A, et al. Fertility sparing surgery for stage IA type I and G2 endometrial cancer in reproductive-aged patients: evidence-based approach and future perspectives[J]. *Updates Surg*, 2017, 69(1): 29-34. DOI: 10.1007/s13304-017-0419-y.
- [13] Hwang JY, Kim DH, Bae HS, et al. Combined oral medroxyprogesterone/levonorgestrel-intrauterine system treatment for women with grade 2 stage IA endometrial



- cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(4): 738-742. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000927.
- [14] Brown AJ, Westin SN, Broaddus RR, et al. Progestin intrauterine device in an adolescent with grade 2 endometrial cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119(2 Pt 2): 423-426. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318234d97c.
- [15] Koskas M, Yazbeck C, Walker F, et al. Fertility-sparing management of grade 2 and 3 endometrial adenocarcinomas[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(9): 3047-3049.
- [16] Shan W, Wu P, Yang B, et al. Conservative management of grade 2 stage IA endometrial carcinoma and literature review[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(3): 984-991. DOI: 10.1111/jog.14646.
- [17] Atallah D, Safi J, El Kassis N, et al. Simultaneous early ovarian and endometrial cancer treated conservatively with spontaneous pregnancy[J]. *J Ovarian Res*, 2013, 6: 59. DOI: 10.1186/1757-2215-6-59.
- [18] Kalogiannidis I, Agorastos T. Conservative management of young patients with endometrial highly-differentiated adenocarcinoma[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2011, 31(1): 13-17. DOI: 10.3109/01443615.2010.532249.
- [19] Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186(4): 651-657. DOI: 10.1067/mob.2002.122130.
- [20] Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(19): 2798-2803. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8344.
- [21] Yang BY, Gulnazi Y, Du Y, et al. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial[J]. *BJOG*, 2020, 127(7): 848-857. DOI: 10.1111/1471-0528.16108.
- [22] Kim MK, Seong SJ, Kim JW, et al. Management of endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a Korean Gynecologic-Oncology Group Study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(4): 711-715. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000669.
- [23] Pal N, Broaddus RR, Urbauer DL, et al. Treatment of low-risk endometrial cancer and complex atypical hyperplasia with the levonorgestrel-releasing intrauterine device[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(1): 109-116. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002390.
- [24] 朱瑜苑, 王刚. 左炔诺孕酮宫内缓释系统在子宫内膜癌保留生育功能治疗中的应用[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(12): 1296-1299. DOI: 10.19538/j.fk2017120120. Zhu YY, Wang G. Application of levonorgestrel intrauterine sustained release system in fertility preserving therapy of endometrial carcinoma[J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2017, 33(12): 1296-1299. DOI: 10.19538/j.fk2017120120.
- [25] Nilsson CG, Haukkaa M, Vierola H, et al. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1982, 17(6): 529-536. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1982.tb01625.x.
- [26] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(1): 2-30. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000609.
- [27] Minig L, Franchi D, Boveri S, et al. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(3): 643-649. DOI: 10.1093/annonc/mdq463.
- [28] Wang Y, Yang JX. Fertility-preserving treatment in women with early endometrial cancer: the Chinese experience[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 6803-6813. DOI: 10.2147/CMAR.S188087.
- [29] Li X, Guo YR, Lin JF, et al. Combination of Diane-35 and metformin to treat early endometrial carcinoma in PCOS women with insulin resistance[J]. *J Cancer*, 2014, 5(3): 173-181. DOI: 10.7150/jca.8009.
- [30] Zhou S, Xu Z, Yang B, et al. Characteristics of progestin-insensitive early stage endometrial cancer and atypical hyperplasia patients receiving second-line fertility-sparing treatment[J]. *J Gynecol Oncol*, 2021, 32(4): e57. DOI: 10.3802/jgo.2021.32.e57.
- [31] Yang B, Xu Y, Zhu Q, et al. Treatment efficiency of comprehensive hysteroscopic evaluation and lesion resection combined with progestin therapy in young women with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(1): 55-62. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.01.014.
- [32] Stachowicz N, Mazurek D, Łoziński T, et al. Diagnostic hysteroscopy and the risk of malignant cells intraabdominal spread in women with endometrial cancer[J]. *Ginekol Pol*, 2017, 88(10): 562-567. DOI: 10.5603/GPa.2017.0101.
- [33] Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, et al. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(7): 1258-1265. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000493.
- [34] 李卫华, 曹冬焱, 沈铿, 等. 子宫内膜不典型增生及早期子宫内膜癌保守治疗失败患者临床分析[J]. *生殖医学杂志*, 2015, 24(9): 697-702. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2015.09.003. Li WH, Cao DY, Shen K, et al. Clinical analysis of failure of fertility-sparing management in patients with atypical endometrial hyperplasia or endometrial cancer[J]. *J Reprod Med*, 2015, 24(9): 697-702. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2015.09.003.
- [35] 张师前, 于浩. 年轻早期子宫内膜癌保留生育功能治疗[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(5): 458-461. DOI: 10.19538/j.fk2017050106. Zhang SQ, Yu H. Fertility-preserving treatment for young women with early-stage endometrial cancer[J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2017, 33(5): 458-461. DOI: 10.19538/j.fk2017050106.
- [36] 李晶, 林仲秋. 早期子宫内膜癌保留生育功能的治疗[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 29(5): 332-334. Li J, Lin ZQ. Fertility preserving therapy for early endometrial carcinoma[J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2013, 29(5): 332-334.
- [37] 曹冬焱, 俞梅, 杨佳欣, 等. 大剂量孕激素治疗早期子宫内膜癌及子宫内膜重度不典型增生患者的妊娠结局及相关因素分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(7): 519-523. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.07.010.

Cao DY, Yu M, Yang JX, et al. Analysis of pregnancy outcome and related factors in patients with early endometrial carcinoma and severe endometrial atypical hyperplasia treated with high-dose progesterone[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2013, 48(7): 519-523. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.07.010.

[38] Eskander RN, Randall LM, Berman ML, et al. Fertility preserving options in patients with gynecologic malignancies[J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 205(2): 103-110. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.01.025.

[39] Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, 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-e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.08.011.

[40] Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003.

[41] Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin[J]. Gynecol Oncol, 2014, 133(2): 229-233. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.02.020.

[42] 俞梅, 杨佳欣, 曹冬焱, 等. 早期子宫内膜癌保留生育功能治疗后复发的诊治[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(5): 23-29. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2018.229.

Yu M, Yang JX, Cao DY, et al. Diagnosis and management in patients with recurrent stage I endometrial cancer after primary fertility-preserving treatment[J]. J Shangdong Univ (Health Sci), 2018, 56(5): 23-29. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2018.229.

[43] Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bradley K, et al. NCCN Guidelines® Insights: Uterine Neoplasms, Version 3.2021[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(8): 888-895. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0038.

