

子宫内膜非典型增生及早期子宫内膜癌生育力保留与生育实现策略

白瑜,靳松,杨业洲*

基金项目:“十三五”国家重点研发计划;“生殖疾病防治规范化体系建立”(项目编号:2018YFC1002100)

作者单位:610041 四川 成都,四川大学华西第二医院生殖医学科 四川大学华西第二医院出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室

作者简介:白瑜,毕业于四川大学,博士研究生,副教授,主要研究方向为生殖医学与辅助生殖技术。杨业洲,毕业于华西医科大学,博士研究生,主任医师,主要研究方向为生殖医学及助孕技术。

* 通讯作者,E-mail:sichuanivf@126.com

【关键词】子宫内膜非典型增生;早期子宫内膜癌;生育力保留

【中图分类号】R 715.5 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2020)10-025-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.10.08

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是常见的妇科恶性肿瘤。2017 年,以子宫内膜癌为主要表现的子宫体恶性肿瘤的全球新发病例超过 40 万,年发病率达到 9.6/10 万^[1]。疾病报告体系建立完善国家新发病例的年发病率更高,达到 15~27/10 万,14%发生于绝经前,5%的患者确诊年龄低于 40 岁^[2]。美国的一项大型研究显示,子宫内膜增生年发生率为 132.57/10 万,其中的子宫内膜非典型增生(endometrial atypical hyperplasia, EAH)年发生率为 18.63/10 万,35 岁前诊断者占 2.6%,40 岁前患者占 7.3%^[3]。80%的 I 型 EC 与子宫内膜增生有关联,一项跨时 15 年共 306 例 EAH 随访结果显示,29.1%发展成为 EC^[4]。

近 70 年来,全球在生育率下降的同时,首次生育年龄逐渐增加,35 岁及 40 岁以上的高龄生育比例不断上升,在经济发达国家更为明显^[5-6]。我国全面放开生育二孩时,近半数生育二孩的妇女年龄超过 40 岁^[7]。手术切除子宫、必要的放化疗是治疗子宫内膜癌的主流方法,患者将因此而失去生育能力,保留并实施有生育要求的绝经前 EC 患者生育力,已经成为近 30 年肿瘤生殖医学研究的热点和临床实践共识。

1 适应证

1.1 子宫内膜非典型增生

已经制定的各国专业指南或共识均指出,有生育意愿的 EAH 患者不选择子宫切除进行治疗,但应向患者告知:① 其合并 EC 和卵巢癌的可能性;② 即使实施以

孕激素制剂为主的治疗,仍有可能进展至 EC^[8];③ 必要的反复内膜活检以确定子宫内膜病理转归可能导致宫腔粘连或薄型子宫内膜的风险,严重者将失去生育能力;④ 以活产为标志的成功生育率低于同年龄段的正常人群,生育愿望实施时的年龄越大,获得成功生育的机会越低^[9]。

1.2 子宫内膜癌

近 10 年来,国内外发表了 10 余个关于 EC 保留生育功能的指南或共识,其适应证为经严格选择的局限于子宫内膜层的 I A 期且肿瘤组织中实性生长区 $\leq 5\%$ (G1)EC。部分指南或共识建议对不存在高危因素的侵及浅肌层的 I A 期患者也可保留生育功能^[10],少数研究报道了没有肌层浸润的 I A 期 G2(肿瘤组织中实性生长区为 6%~50%)患者保留生育功能的安全性。国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)在 2018 年的妇科癌症报告建议应严格限制 G2 和 G3 级别的 EC 患者保留生育功能^[11]。除上述严格的临床病理条件外,保留生育功能的 EC 患者尚需满足:① 具有良好的临床随访条件;② 对必需实施的随访方法接受依从性高;③ 排除其他恶性肿瘤,特别是需接受化疗或辐射至盆腔放疗的恶性肿瘤;④ 卵巢储备功能正常且年龄不超过 45 岁;⑤ 无孕激素使用禁忌证;⑥ 排除不能耐受妊娠的内科疾病;⑦ 充分理解接受保留生育功能不是 EC 的主流标准治疗方法;⑧ 签署知情同意书。

2 治疗前评估

2.1 子宫内膜非典型增生及 I 型子宫内膜癌 G1 的诊断

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS)、长期存在的月经稀发(月经周期 ≥ 38 天)、持续出现子宫内膜增厚(A型内膜双层厚度 ≥ 16 mm)、长期使用含雌激素的化妆品或服用具有雌激素活性的食物或补品、肥胖、不孕症、糖尿病、高血脂、乳腺癌患者应用他莫昔芬等选择性雌激素受体调节剂等是 EAH 及 I 型 EC 发生的危险因素。40%~60% Lynch 综合征患者患有 EC, EC 也是 Cowden 综合征的主要表现之一,对存在这些因素或疾病的患者应高度警惕 EAH 和 EC。

异常子宫出血常是患者就诊的主要原因,也是早期发现 EAH 和 EC 的主要线索。通过病史询问、妇科检查、B 超以及相关血液学指标检查后,在排除 FIGO 关于异常子宫出血分类中的器质性和凝血功能障碍性疾病后,规范合理应用以性激素制剂为主的药物止血无效者,应及时获取子宫内膜进行病理学检查。子宫内膜取样器取样获取的子宫内膜不伴非典型增生,在试用药物治疗无效或已经病理诊断为非典型增生,应在宫腔镜下获取子宫内膜进行病理诊断。临床表现及影像学证据高度怀疑 EAH 或 EC 时,应及早进行宫腔镜下子宫腔内病变组织取样明确诊断。不建议采用子宫内膜局部或全面搔刮获取子宫内膜进行病理诊断,这样可能导致难以矫正的宫腔粘连或薄型子宫内膜,使生育力保存失去意义。

对获取的组织,应进行连续的病理切片,至少由两位经验丰富的妇产科病理医生独立阅片诊断^[12],诊断意见不一致时,应进行资深病理学专家会诊。病理科医生阅片后出具病理报告时,应详细描述病灶范围和深度,肿瘤实性生长区所占比例,若病理组织中存在子宫肌层组织,应描述肌层有无浸润、浸润范围及深度。在临床实际工作中,临床医生为减少宫腔粘连和子宫内膜再生基底层损伤导致薄型子宫内膜的风险,很少取得子宫肌层组织,除非在宫腔镜下高度怀疑子宫内膜癌变,局部获取病理组织时特意深取到子宫肌层。孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 阳性者对孕激素治疗的有效率显著高于 PR 阴性者。EC 组织中 Ki-67 和 p 53 蛋白表达水平与疾病预后有一定关联性,磷酸酶和张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homologue, PTEN) 是 Cowden 综合征的易感基因。Lynch 综合征是因基因错配修复 (mismatch repair, MMR) 变异而发生的一种常染色体显性遗传病。因此,病理科医生最好在病理制片阅片的同时,进行 PR、Ki-67、p 53、PTEN 和 MMR 基因或/及蛋白表达情况的检测,为临床抉择及对患者的知情同意提供参考证据^[13]。

2.2 I A 期子宫内膜癌诊断

1988 年,FIGO 建议对 EC 进行临床病理分期,2018 年仍沿用该分期方法^[11]。准确的分期在手术完成后进

行,这对保留子宫以保留生育功能的 EC 患者显然无法做到。国内外已经发布的 EC 患者保留生育功能的指南或共识均吸收了现代影像学诊断手段,建议由经验丰富的超声科医生使用所在医院最好分辨率的超声仪进行子宫、附件及其盆腔扫描,初步确定病变范围、附件有无占位性病变及其性质,盆腔增强 MRI 扫描判断是否由子宫肌层浸润及浸润深度,必要时进行 PET-CT 了解有无子宫外肿瘤病灶(合并或转移)^[12-13]。

2.3 合并恶性肿瘤筛查

常规进行经阴道超声检查以发现有无附件及盆腔占位性疾病,CEA、CA 125、BRCA 1/2 等肿瘤标记物检查可提供相关线索证据,乳腺超声、钼靶可初步发现乳腺肿瘤,有非息肉病性结直肠癌血缘亲属患者应进行结肠镜检查。

2.4 生育力评估

年龄是影响生育力的主要因素,年龄增加,卵子数量减少,质量下降,使月经周期或治疗周期的临床妊娠率下降,妊娠后流产率升高^[14-15]。疾病尤其是自身免疫性疾病、接受化疗的恶性肿瘤、卵巢或输卵管手术等均可显著降低患者生育力。病史询问结合卵巢储备功能评估对 EAH 和 EC 患者是否具有生育功能保存价值非常必要,月经周期第 2~5 天的经阴道 B 超窦卵泡计数 (antral follicle count, AFC) 结合抗苗勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 测定是目前卵巢储备评估的最佳指标。EC 患者的双侧卵巢 AFC ≤ 5 , AMH ≤ 1.2 ng/mL,患者年龄超过 40 岁,应告知其保留生育功能后期望生育健康活产儿概率不高,在充分知情告知情况下谨慎保留生育功能^[16]。输卵管 X 光或超声造影了解输卵管是否通畅或是否存在盆腔粘连可能对 EAH 和 EC 患者保留生育功能后的生育实现具体方法有重要参考价值。宫腔镜检查发现难以矫正的宫腔粘连或复发宫腔镜下粘连分离失败的 EAH 或 EC 患者,不建议保留生育功能。

3 子宫内膜非典型增生及子宫内膜癌治疗

3.1 药物治疗

英美专业学会均建议首选宫腔内放置左炔诺孕酮宫内缓释系统 (LNG-IUS) 作为 EAH 和早期 EC 的治疗措施^[8,17]。欧洲妇科肿瘤协会认为该方法尚需进行进一步的评估,使用大剂量的醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate, MPA, 每日 250~600 mg) 和醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate, MA, 每日 160~320 mg) 是有效的治疗方法。1 项研究显示,长效缓释促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a) 治疗 6 个月后的 EAH 和早期 EC 缓解率分别达到 90% 和 57.1%^[18],目前国内可获得药物有达菲林 (3.75 mg)、醋酸亮丙瑞林 (3.75 mg)、诺雷得 (3.6 mg) 等,每 28 天注射 1 次。药物治疗一般持续 6~12 个月,

至少 3 个月。

3.2 手术治疗

对病理报告为无肌层浸润的 I A 期 G 1 的 EC, 启动药物治疗前的影像学评估未能排除残留病灶, 应再次进行宫腔镜检查, 切除发现的可疑病灶。手术结束时放置 LNG-IUS 有助于预防术后宫腔粘连的形成。

3.3 治疗中的随访

治疗的前 3 个月, 应每月进行 1 次经阴道超声检查, 重点评估子宫内膜厚度、回声是否均匀、有无局限性占位、内膜及内膜下血流情况、附件有无占位性回声等。若存在子宫内膜回声不均或/和局限性占位时, 再次宫腔镜检查并获取组织进行病理学检查是必要的。放置 LNG-IUS 的患者, 超声检查难以准确测量子宫内膜厚度, 小的宫内占位性病变更难以发现, 但治疗前 3 个月的每月 1 次超声检查仍有必要, 若发现宫内占位性回声或/和 LNG-IUS 肌层嵌顿, 应在宫腔镜下取出 LNG-IUS, 同时获取可疑病灶组织进行病理检查。连续 3 次经阴道超声检查未发现异常后, 每 3 个月进行 1 次超声检查和宫腔镜检查并获取子宫内膜组织进行病理学检查。

3.4 疗效评估

以随访时宫腔镜下获取组织的病理学结果为主要依据, 结合影像学检查结果, 可分为 5 级: ① 完全缓解 (complete response, CR): 组织病理中未见 EAH 和 EC 病灶; 影像学检查未见胸、腹、盆腔内存在肿瘤的证据; ② 部分缓解 (partial response, PR): EAH 患者, 治疗后病理检查结果为增生不伴非典型性; 早期 EC 患者, 治疗后病理检查结果为子宫内膜增生过长不伴非典型性或非典型增生, 影像学检查未见胸、腹、盆腔内存在肿瘤的证据; ③ 无变化 (no change, NC): 病理学检查结果与治疗前相同, 影像学检查未见胸、腹、盆腔内存在肿瘤的证据; ④ 进展 (progressive disease, PD): EAH 患者发现 EC 病理学证据, EC 患者的病理学分级由治疗前的 G 1 升至 G 2 或 G 3, 或影像学显示子宫肌层浸润、子宫外病变, 或远处转移, 或淋巴结转移; ⑤ 复发 (recurrence): 已经证实为 CR 的患者, 再次出现治疗前或重于治疗前的病理改变^[12-13, 19]。

3.5 治疗时限

既往的观察发现, EAH 和早期 EC 孕激素制剂治疗出现 CR 的中位数时限为 6 个月^[20], 6 个月未达到 CR 者, 仅少数患者在维持原治疗方案后可以获得 CR^[12]。9~12 个月为获得 CR 的患者, 应重新进行卵巢储备功能评估, 根据评估结果, 再次与患者进行充分的知情沟通, 若患者坚持继续保留生育功能, 则坚持原方案治疗与随访。24 个月未获得 CR、患者放弃生育意愿、出现 PD 时, 应建议患者放弃生育意愿, 采用至少包括子宫切除在内的相应治疗^[13]。已经获得 CR 的复发患者, 亦应该进行卵巢储备评估, 正常且年龄低于 40 岁, 可变更治疗药物继续观察治疗, 亦可维持原方案治疗观察^[12]。

3.6 辅助治疗

肥胖者应在改善生活方式基础上, 根据其肥胖程度, 参考相关治疗指南建议, 使用药物减肥, 具备手术指征时, 最好实施手术减肥。空腹血糖受损及糖耐量异常者应服用二甲双胍, 近期的临床观察也发现, 二甲双胍可增加 EAH 及早期 EC 使用大剂量孕激素治疗的 CR^[21]。可以妊娠的糖尿病患者应接受专科医生的治疗监护。

4 生育策略

4.1 生育实现方式选择

国内 2019 年发布早期 EC 保留生育功能治疗专家共识建议, 在患者获得 CR 后, 应根据患者的卵巢储备、输卵管通畅情况、丈夫精液检查结果、是否存在排卵障碍等综合评估后, 个体化实施自然受孕、排卵诱导、宫腔内人工授精和体外受精-胚胎移植及其衍生技术 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)^[19]。必须指出的是, EAH 和早期 EC 患者年龄偏大, 疾病复发及进展与 CR 后观察实现密切相关, 随着时间的延长, 复发乃至进展的风险增加, 患者的生育能力持续降低^[22]。IVF-ET 是观察期内获得妊娠及活产概率最高的生育实现方法, 美国 2000~2014 年 15 年的观察发现, 使用孕激素制剂获得 CR 后实施以 IVF-ET 为主要方法的辅助助孕的 EAH 和早期 EC 患者, 其获得活产婴儿的机会是未接受者的 6.9 倍 (95% CI: 3.410.1; $P < 0.0001$)^[23]。建议患者尤其是有不孕症病史、肥胖、PCOS、糖尿病等情况者, 在获得 CR 后尽早接受 IVF-ET 技术助孕^[12]。具体受精方式根据丈夫精液情况和既往 IVF 受精情况决定, 若患者夫妇任何一方存在单基因病或染色体易位, 应实施胚胎植入前检测。患者确诊为 Lynch 综合征或 Cowden 综合征, 最好实施胚胎植入前检测以阻断疾病遗传至子代。

4.2 获卵方案

自然人群的获卵方案包括自然周期、各种长方案、短方案、黄体期卵巢刺激方案、拮抗剂方案。EAH 和早期 EC 是雌激素长期使用的禁忌证, 多卵泡刺激发育的卵巢刺激方案将会是患者处于 20~30 天的高雌激素状态。迄今为止尚无证据表明短时间暴露在高雌激素状态下增加 EAH 或早期 EC 复发风险。目前也未达成保留生育功能的 EAH 或早期 EC 患者最佳卵巢刺激方案选择以及刺激次数和时间的专业共识^[24]。自然周期、微刺激等方案虽避免了获卵周期的高雌激素状态, 但增加了无法获得卵子或可移植胚胎的风险, 延长患者获得生育的时间而增加疾病复发风险。因此, 除非患者的卵巢储备功能低下, 控制性卵巢刺激应作为首选方案。超长、卵泡期长方案、拮抗剂方案等均可最大限度的缩短卵巢刺激下的高雌激素持续时间。卵泡期开始口服孕激素 (MPA 或地屈孕酮) 下的卵巢刺激方案虽可在刺激期间使子宫内膜获得孕激素的保护, 但无法进行鲜胚移

植,再次移植时准备子宫内膜既延长获得妊娠的时间,也将子宫内膜再次暴露于雌激素作用下,尚需进行相关研究来证实其相对安全性。患者在使用 GnRHa 治疗 EAH 和早期 EC 获得 CR 后,即可启动使用促性腺激素刺激卵泡发育。来曲唑已经被推荐为一线排卵诱导药物,其结合子宫内膜雌激素受体阻断雌激素作用,有临床医生自月经周期第 2 天开始应用,每日 5 mg,2 天后加用促性腺激素,拮抗剂灵活方案,来曲唑持续用至人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 注射日,获卵后继续应用至血雌二醇 < 50 pg/mL,全胚冷冻^[25]。

4.3 胚胎移植方案

为尽可能缩短生育实现时间,具备鲜胚移植条件时应进行鲜胚移植,出现卵巢过度刺激综合征、使用孕激素制剂移植内源性早发 LH 峰, hCG 日孕酮水平高,取卵后使用来曲唑等情况,则采用全胚冷冻。冻胚移植子宫内膜准备最好采用自然周期, PCOS 等排卵障碍患者则选择来曲唑排卵诱导来准备子宫内膜。成功妊娠分娩即对子宫内膜有良好保护作用,双胚胎移植不应加以限制。

4.4 妊娠及分娩后管理

EAH 和 EC 发生的危险因素,除肥胖可控之外,其他因素难以消除,即使药物减肥成功,围妊娠期应停止使用减肥药物,二甲双胍在妊娠期使用尚存争议,可在充分知情情况下使用。计划妊娠前即应停用降脂药物。妊娠期高血压疾病及糖尿病参考相关专业指南管理。EAH 和早期 EC 保留生育功能妊娠后不是剖宫产指征,疾病诊断及随访期间的多次子宫内膜组织活检,可增加前置胎盘、胎盘植入和胎盘粘连的发生风险,若怀疑或确认这些现象存在,应选择剖宫产。

EAH 和 EC 的危险因素及病理机制持续存在,分娩后随着时间推移,复发率逐渐升高,因此国内外指南或共识均建议,获得活产健康婴儿且无继续生育要求者,应切除子宫,具体手术时间根据分娩方式而定,若剖宫产结束妊娠,可同时施行,自然分娩者应在产后恢复的半年内完成手术。有继续生育意愿的患者,应告知其疾病复发甚至出现迅速进展的风险。继续生育意愿强烈,自然分娩者应在获得再次妊娠前每 3 个月进行一次宫腔镜检查并完成组织活检,同时进行影像学检查。剖宫产分娩者,应在剖宫产同时进行多点活检,此后按照孕激素治疗期间的随访方案进行随访。再次生育间隔时间应最好在产后 6~12 个月完成,剖宫产者应告知其再次妊娠风险,必须保持单胎妊娠。有剩余胚胎者,解冻移植,无剩余胚胎者,可选择自然妊娠或来曲唑诱导排卵获得妊娠,不建议再次接受控制性卵巢刺激下的 IVF-ET 助孕。

5 结语

EAH 或局限于子宫内膜的 IA 期 G1 的 I 型 EC 患

者,若卵巢储备正常、不存在无法矫正的宫腔粘连、月经周期的中后期子宫内膜厚度 ≥ 7 mm、能耐受妊娠分娩的 ≤ 45 岁有生育愿望的妇女,可以保留生育功能。大剂量孕激素或 LNG-IUS 是主要治疗方法。治疗期间,每 3 个月进行一次宫腔镜检查并获取宫内组织进行病理学检查判断治疗效果,同时行经阴道超声或 MRI 检查以及时发现附件肿瘤,确定有无子宫肌层浸润。获得 CR 后可启动生育治疗措施,以 IVF-ET 及其衍生助孕技术为首选,完成生育后切除子宫。

【参考文献】

- [1] Fitzmaurice C, Degu Abate D, Abbasi N, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. JAMA Oncol, 2019, 3(4): 524-548.
- [2] Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer [J]. The Lancet, 2015, 387(10021): 849-856.
- [3] Reed S D, Newton K M, Clinton W L, et al. Incidence of endometrial hyperplasia [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009, 200(678): e 1-e 6.
- [4] Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. A Gynecologic Oncology Group Study [J]. Cancer, 2010, 106(4): 812-819.
- [5] Murray CJL, Callender CSKH, Kulikoff XR, et al. Population and fertility by age and sex for 195 countries and territories, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392: 1995-2051.
- [6] 贺丹, 张许颖, 庄亚儿, 等. 2006~2016 年中国生育状况报告一—基于 2017 年全国生育状况抽样调查数据分析 [J]. 人口研究, 2018, 42(6): 35-45.
- [7] 王培安. 国务院新闻办举行的新闻发布会 [EB/OL]. http://www.xinhuanet.com/live/20151110z/iframe_wzsl.htm
- [8] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia [EB/OL]. www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/geg67.
- [9] Gallos I D, 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]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2012, 207(266): e 1-e 12.
- [10] 陈思敬, 郑莹. 子宫内膜癌保留生育功能指南解析 [J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(12): 905-909.
- [11] Amant F, Mirza M R, Koskas M, et al. FIGO Cancer Report 2018, cancer of the corpus uteri [J]. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2018, 143(Suppl. 2): 37-50.
- [12] Alexandros R A, Ioannis 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]. International Journal of Gynecological Cancer, 2015(25): 1258-1265.

- women with early breast cancer; a systematic review [J]. *Human Reproduction*, 2017, 32(5): 1033-1045.
- [36] Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, et al. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(31): 4683-4686.
- [37] 阮祥燕, 杜娟, 卢丹, 等. 中国首例冻存卵巢组织移植报告 [J]. *首都医科大学学报*, 2016, 37(6): 840-842.
- [38] Hourvitz A, Yerushalmi G M, Maman E, et al. Combination of ovarian tissue harvesting and immature oocyte collection for fertility preservation increases preservation yield [J]. *Reproductive BioMedicine Online*, 2015, 31(4): 497-505.
- [39] Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 374.
- [40] Munhoz R R, Pereira A A, Sasse A D, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian function preservation in premenopausal women undergoing chemotherapy for early-stage breast cancer; a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(1): 65-73.
- [41] Rodriguez-Wallberg K A, Oktay K. Fertility preservation and pregnancy in women with and without BRCA mutation-positive breast cancer [J]. *Oncologist*, 2012, 17(11): 1409-1417.
- [42] Van Tilborg T C, Broekmans F J, Pijpe A, et al. Do BRCA1/2 mutation carriers have an earlier onset of natural menopause [J]. *Menopause (New York, N. Y.)*, 2016, 23(8): 903-910.
- [43] Derks-Smeets I, De Die-Smulders C, MACKENS S, et al. Hereditary breast and ovarian cancer and reproduction: an observational study on the suitability of preimplantation genetic diagnosis for both asymptomatic carriers and breast cancer survivors [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2014, 145(3): 673-681.
- (收稿日期: 2020-04-27 编辑: 舒砚)
-
- (上接第 28 页)
- [13] 陈晓军, 杨佳欣, 王华英, 等. 子宫内膜非典型增生和早期子宫内膜样癌的保留生育功能治疗及评估的建议 [J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(2): 80-86.
- [14] Broekmans F J, Soules M R, Fauser B C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences [J]. *Endocrine Reviews*, 2009(30): 465-493.
- [15] Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study [J]. *BMJ*, 2019, 364: 1869.
- [16] Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105: 1452-1453.
- [17] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms [Z]. 2020.
- [18] 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.
- [19] 周蓉, 鹿群, 刘国莉, 等. 早期子宫内膜癌保留生育功能治疗专家共识 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019(4): 369-373.
- [20] Li MM, Guo T, Cui R, et al. Weight control is vital for patients with early-stage endometrial cancer or complex atypical hyperplasia who have received progestin therapy to spare fertility: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Management and Research*, 2019, 11: 4005-4021.
- [21] Mitsuhashi A, Shozu M. New therapeutic approaches for the fertility-sparing treatment of endometrial cancer [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2020, 46: 215-222.
- [22] Koskas M, Uzan J, Luton D, et al. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes infertile-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101: 785-794.
- [23] Harrison R F, He W-g, Fu S-s, et al. National patterns of care and fertility outcomes for reproductive-aged women with endometrial cancer or atypical hyperplasia [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2019, 22(5): 474.
- [24] Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD, et al. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers [J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(3): 281-305.
- [25] Azim A, Oktay K. Letrozole for ovulation induction and fertility preservation by embryo cryopreservation in young women with endometrial carcinoma [J]. *Fertil Steril*, 2007, 88(3): 657-664.
- (收稿日期: 2020-04-17 编辑: 舒砚)