



Tratamiento conservador del cáncer de endometrio como una opción para preservar la fertilidad. Experiencia de cinco años en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Ana Cristina Arteaga Gómez,* Guillermo Castellanos Barroso,** Gonzalo Márquez Acosta***

RESUMEN

Antecedentes: las progestinas se prescriben desde principios de la década de 1960 como parte del tratamiento de pacientes con cáncer endometrial avanzado y metastásico. Existe suficiente evidencia de que las progestinas están indicadas en el tratamiento preservador de la fertilidad en mujeres jóvenes nuligestas con diagnóstico de carcinoma de endometrio, tipo endometriode bien diferenciado en estadio clínico 1A.

Objetivo: describir el tratamiento preservador de la fertilidad en mujeres con infertilidad primaria y carcinoma de endometrio de tipo endometriode bien diferenciado en estadio clínico 1A.

Pacientes y método: estudio de cohorte histórica. Se analizaron seis casos de mujeres con diagnóstico de carcinoma de endometrio tipo endometriode en estadio clínico 1A menores de 35 años tratadas en el departamento de Oncología y Medicina Reproductiva del Instituto Nacional de Perinatología que cumplieron con los criterios de inclusión. Cinco mujeres recibieron 500 mg de acetato de medroxiprogesterona cada tercer día; una mujer recibió 40 mg/día de acetato de megestrol con el objetivo de preservar su fertilidad. El tratamiento se continuó en un periodo máximo de 11 meses en caso de que las mujeres respondieran al tratamiento. El cambio histológico del tejido endometrial se evaluó a los cuatro y seis meses de tratamiento mediante legrado uterino fraccionado. La variable de estudio fue la respuesta patológica completa.

Resultados: el promedio de seguimiento fue de 31 meses; 66.6% de las mujeres respondió al tratamiento hormonal inicial; 33.4% restante respondió tras un segundo periodo de progesterona con resultado histológico en la biopsia de endometrio negativo a cáncer y con tiempo promedio de respuesta de 6.8 meses. Dos de ellas tuvieron recurrencia en un promedio de 19.5 meses. En las pacientes se realizó la rutina de endometrio, con un periodo libre de enfermedad entre 15 y 24 meses en los que pudieron utilizar técnicas de reproducción asistida. En dos mujeres se logró un embarazo a término con estas técnicas. El resto de las pacientes abandonó el estudio.

Conclusiones: en mujeres jóvenes nuligestas con diagnóstico de carcinoma endometriode bien diferenciado en estado clínico 1A, se propone el tratamiento preservador de la fertilidad con progesterona y la selección y seguimiento estrechos de la paciente.

Palabras clave: progesterona, carcinoma endometriode, preservación de la fertilidad.

ABSTRACT

Background: Progestins have been used in the treatment of advanced and metastatic endometrial cancer since the early 1960s. There is evidence that progestins can be used in fertility-preserving treatments in young women diagnosed with well-differentiated clinical stage 1A (EC1A) endometrioid type endometrial carcinoma.

Objective: Describe a fertility preservation treatment in women with primary infertility and EC1A endometrioid type endometrial carcinoma.

Patients and methods: A historical cohort study. We analyzed 6 cases of women under 35 years assisted at the Oncology and Reproductive Medicine Department of the Instituto Nacional de Perinatología of Mexico who met our inclusion criteria. Five women were treated with 500 mg medroxyprogesterone acetate (MPA) every other day; one woman was treated with 40 mg/day megestrol acetate (MGA). The treatment was continued to a maximum period of 11 months, provided that women gave good response to the treatment. The change in endometrial histology was assessed at four and six months of treatment. The primary endpoint was pathological complete response (CR).

Results. Follow-up time averaged 31 months; 66.6% of women responded to the initial hormone treatment; the remaining 33.4% responded to a second period of progesterone with histology in endometrial biopsy negative for cancer. Average response time was 6.8 months. Two patients had recurrence at an average of 19.5 months. Endometrial routine was performed with a disease-free interval of 15 to 24 months during which assisted reproductive technologies (ART) could be applied. Two patients achieved full-term pregnancy thanks to ART. The remaining patients did not continue with ART on their own initiative.

Conclusions: In young women diagnosed with well-differentiated endometrioid EC1A carcinoma, the fertility-preserving treatment with progestin may be proposed together with strict selection and close monitoring of the patient.

Keywords: progesterone, endometrioid carcinoma, fertility preservation.

RÉSUMÉ

Antécédents: les progestatifs ont été utilisés depuis les années 1960 dans le traitement de cancer de l'endomètre avancé ou métastatique. Il ya de bonnes preuves que les progestatifs peuvent être utilisés dans le traitement de la fertilité-préservation chez les jeunes femmes diagnostiquées avec nulligravida carcinome de l'endomètre bien différencié de type 1A endométrioïde de stade clinique.

Objectif: Décrire le traitement préservation de la fertilité chez les femmes souffrant d'infertilité primaire et cancer de l'endomètre de type distinct 1A endométrioïde de stade clinique.

Patients et méthodes: étude de cohorte historique. Nous avons analysé six cas de femmes diagnostiquées avec un cancer de l'endomètre de type endométrioïde stade 1A clinique moins de 35 ans traités dans le service d'oncologie et de médecine de la reproduction de l'Institut national de périnatalogie qui a rencontré les critères d'inclusion. Cinq femmes ont reçu 500 mg d'acétate de médroxyprogestérone tous les autres jours, une femme a reçu 40 mg / jour d'acétate de mégestrol afin de préserver leur fertilité. Le traitement a été poursuivi dans un délai maximum de 11 mois dans le cas des femmes répondent au traitement. Le changement endomètre histologique a été évaluée à quatre et six mois de traitement par curetage fractionné. La variable à l'étude était une réponse complète pathologique.

Résultats: Le suivi médian était de 31 mois, 66,6% des femmes ont répondu au traitement hormonal initial, le reste 33,4% ont répondu après une seconde période de la progestérone sur histologie de la biopsie de l'endomètre négative et le temps de réponse moyen de 6,8 mois. Deux d'entre eux revenait à une moyenne de 19,5 mois. Les patients ont subi l'endomètre de routine, une période sans maladie entre 15 et 24 mois dans lequel ils pourraient utiliser techniques de procréation assistée. Dans deux femmes ont atteint la grossesse à terme avec ces techniques. Les autres femmes ne s'est pas poursuivie avec eux sur leur propre.

Conclusions: Chez les jeunes femmes diagnostiquées avec un cancer bien différencié nulligravida statut 1A endometrioid clinique, nous proposons le traitement de fertilité d'épargne avec de la progestérone et de la sélection et la surveillance étroite du patient.

Mots-clés: la progestérone, de type carcinome endométrioïde, préservation de la fertilité.

RESUMO

Antecedentes: progestinas têm sido usadas desde os anos 1960 no tratamento do câncer metastático e câncer do endométrio. Há evidências de que progestinas podem ser utilizados no tratamento da fertilidade-preservando em mulheres jovens com diagnóstico de carcinoma nuligesta bem diferenciado endométrioide endometrial tipo 1A fase clínica.

Objetivo: Descrever o tratamento de preservação da fertilidade em mulheres com infertilidade primária e carcinoma endometrial de endometrioid 1A fase tipo clínica distinta.

Pacientes e métodos: estudo de coorte histórica. Foram analisados seis casos de mulheres diagnosticadas com carcinoma endometrial de estágio endometrioid tipo 1A clínica menos de 35 anos tratados no Departamento de Oncologia e Medicina Reprodutiva, do Instituto Nacional de Perinatologia que preencheram os critérios de inclusão. Cinco mulheres receberam 500 mg de acetato de medroxiprogesterona em dias alternados, uma mulher recebeu 40 mg / dia de acetato de megestrol, a fim de preservar a sua fertilidade. O tratamento foi mantido em um prazo máximo de 11 meses no caso das mulheres respondem ao tratamento. A mudança do endométrio histológica foi avaliada em quatro e seis meses de tratamento com curetagem fraccionado. A variável em estudo foi uma resposta patológica completa.

Resultados: A mediana de acompanhamento foi de 31 meses, 66,6% das mulheres responderam ao tratamento hormonal inicial, o restante 33,4% responderam após um segundo período de progesterona em biópsia histologia endometrial e câncer de negativo o tempo médio de resposta de 6,8 meses. Dois deles recorreu a uma média de 19,5 meses. Os pacientes foram submetidos endométrio de rotina, um período livre de doença entre 15 e 24 meses em que eles poderiam usar técnicas reprodutivas assistidas. Em duas mulheres alcançado gravidez a termo com estas técnicas. As demais mulheres não continuar com eles por conta própria.

Conclusões: Em mulheres jovens diagnosticados com carcinoma bem diferenciado nuligesta estado clínico 1A endometrioid, propomos o tratamento de fertilidade poupador com progesterona, seleção e acompanhamento de perto do paciente.

Palavras-chave: progesterona, tipo carcinoma endométrioide, preservação da fertilidade.

* Jefa del Departamento de Ginecología.
 ** Residente de la subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana.
 *** Jefe del Departamento de Oncología.
 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México, DF.

Correspondencia: Dra. Ana Cristina Arteaga Gómez. Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800. México 11000,DF. Correo electrónico: acaarteaga@yahoo.com.mx

Recibido: 5 de junio 2011. Aceptado: 10 de mayo 2012.

Este artículo debe citarse como: Arteaga-Gómez AC, Castellanos-Barroso G, Márquez-Acosta G. Tratamiento conservador del cáncer de endometrio como una opción para preservar la fertilidad. Experiencia de cinco años en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Ginecol Obstet Mex 2012;80(6):394-399.

El cáncer de endometrio ocupa el primer lugar entre los cánceres ginecológicos en los países desarrollados. Es el tercer cáncer ginecológico más frecuente en México con una tasa de 4.7/100,000 habitantes.¹ El mayor porcentaje de mujeres con esta neoplasia son menopáusicas, aunque entre 3 y 14% son menores de 40 años. La mayoría de los cánceres de endometrio se diagnostican en etapas tempranas (estadio I-II FIGO) con buen pronóstico en general y tasa de supervivencia a cinco años en más de 85%.² El síndrome de ovarios poliquísticos, la obesidad y la nuliparidad son factores de riesgo bien identificados. Cuando se presenta en una mujer joven, el cáncer endometrial por lo común tiene un pronóstico favorable; es focal, bien diferenciado y con mínima o nula invasión miometrial. El crecimiento del tumor es inducido por hiperestrogenismo, por lo que hay sensibilidad al tratamiento con progestinas.³

Hay evidencia de que el tratamiento preservador de la fertilidad puede utilizarse con seguridad y efectividad en mujeres jóvenes nuligestas que desean preservar su potencial reproductivo.^{4,5,6} En el tratamiento preservador de la fertilidad se han indicado diferentes progestinas con diversos esquemas.⁷ Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la función del receptor de estrógeno, la inhibición de la mitosis de células endometriales, la promoción de apoptosis y el cambio a endometrio secretor.⁸ No hay suficiente evidencia internacional para definir el mejor esquema de tratamiento preservador de la fertilidad, por lo que las terapias hormonales aún no se encuentran bien definidas. La selección adecuada de las pacientes y su seguimiento estrecho son la base fundamental del éxito de esta alternativa de tratamiento.⁷ El propósito de este estudio es describir nuestra experiencia en el tratamiento preservador de la fertilidad con acetato de medroxiprogesterona en mujeres con carcinoma endometrioide bien diferenciado, en estado clínico 1A.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio de cohorte histórica en el que se revisaron todos los expedientes de mujeres con cáncer de endometrio e infertilidad primaria en seguimiento conjunto en el departamento de Oncología y Medicina Reproductiva del Instituto Nacional de Perinatología entre el 1° de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2010. Se incluyeron todos los casos que cumplieron con los criterios de inclusión:

cáncer de endometrio en estado clínico 1A,⁹ tipo histológico de carcinoma endometrioide bien diferenciado, edad menor de 40 años, estudios de extensión de tomografía axial computarizada, biopsia por LUI fraccionado, con posibilidad de seguimiento estrecho en el periodo de estudio y con tratamiento conjunto con el departamento de Medicina Reproductiva.

De acuerdo con el protocolo de tratamiento, las mujeres fueron atendidas primero en el servicio de Infertilidad. Se sospechó hiperplasia endometrial cuando el ultrasonido ginecológico presentó eco medio de > 15 mm. Entonces se tomó la biopsia del endometrio. Si el resultado era carcinoma endometrial, se enviaba al servicio de Oncología y se sometía a biopsia por LUI fraccionado. Si se documentaba estado clínico 1A por tomografía computarizada e histología endometrioide bien diferenciada se ofrecía como alternativa al tratamiento radical el siguiente esquema: 500 mg de acetato de medroxiprogesterona cada tercer día. Una mujer recibió 40 mg/día de megestrol. El seguimiento se realizó a los tres meses de tratamiento con ultrasonido ginecológico de control. Si se observaba el endometrio con eco medio normal, se programaba la segunda biopsia por LUI fraccionado. En el momento que se obtenía el resultado de ausencia histológica de carcinoma endometrial, se enviaba al servicio de Infertilidad para continuar el tratamiento en búsqueda de un embarazo.

Se estudiaron seis casos. Se excluyeron cinco expedientes de mujeres que no contaban con datos completos para obtener las variables del estudio.

Para el análisis descriptivo de los grupos de estudio se utilizaron medidas de tendencia central. Para comparar los grupos se utilizaron pruebas no paramétricas con un nivel de significancia de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Las características clínicas de las mujeres se presentan en el Cuadro 1. La edad de las pacientes fue de entre 20 y 36 años, con promedio de edad de 29 años; todas las mujeres eran nuligestas.

A las mujeres con ultrasonido ginecológico con hipertrofia endometrial (>15mm en fase proliferativa) se les realizó legrado uterino. La biopsia llevó al diagnóstico histopatológico en todas ellas de carcinoma endometrioide bien diferenciado, limitado al endometrio por tomografía computarizada (estadio 1A FIGO).

Cuadro 1. Características de las mujeres del estudio

Caso	Edad	IMC	Respuesta al segundo LUI (4 meses)	Respuesta al tercer LUI (6 meses)	Recurrencia (intervalo, meses)	Embarazo	Seguimiento (meses)
1	32	23	RC	RC	---	1 (Cesárea a término)	24
2	20	24	RC	---	---	1 (Cesárea a término)	(HTA+SOB)
3	28	40.6	RP(G1 focal, hiperplasia)	RC	---	0	
4	27	37.9	RC	SR(focal G1)	15	0	
5	36	22	RP (hiperplasia sin atipias)	RC	24	0	
6	29	25	RC	RC	--	No continuó RA	SEE(31)

RC, respuesta completa; RP, repuesta parcial; SEE, sin evidencia de enfermedad; SR , sin respuesta; E, carcinoma tipo endometrioide; G1, grado del tumor.

Todas la mujeres recibieron tratamiento primario con progesterona oral durante cuatro meses en promedio (Cuadro 2). Cuatro mujeres respondieron al tratamiento hormonal con progesterona y en el seguimiento no se encontró evidencia de anormalidad histológica en sus biopsias de endometrio.

El seguimiento de las mujeres duró, en promedio, 31 meses (límites de 3 y 60 meses). El tratamiento para la fertilidad se inició por rutina tan pronto como la paciente tuvo dos biopsias consecutivas negativas de cáncer de endometrio. En el caso número uno, se logró la regresión del cáncer tras seis meses de tratamiento con progesterona y se logró un embarazo con inseminación artificial homóloga; en el caso número dos se obtuvo la regresión del cáncer, en un periodo de cuatro meses, con acetato de medroxiprogesterona y se obtuvo un embarazo con técnica de inducción de ovulación. En las dos mujeres se indicó interrupción del embarazo por vía abdominal; ambas dieron a luz un hijo vivo sano.

El caso número tres dio una respuesta parcial al tratamiento con acetato de medroxiprogesterona a los seis meses.

Se repitió el tratamiento por otros seis meses y se logró una respuesta favorable, con un periodo libre de enfermedad de 24 meses.

El caso número cuatro respondió favorablemente al tratamiento con acetato de medroxiprogesterona en un periodo de seis meses con tiempo libre de enfermedad de 15 meses. Sin embargo, hubo retraso en el tratamiento de técnicas de reproducción asistida.

El caso número cinco tuvo una adecuada respuesta al tratamiento hormonal posterior a dos ciclos (seis meses de tratamiento) con regresión del cáncer; fue enviada al servicio de Infertilidad. Sin embargo, no acudió a las consultas subsecuentes en un periodo de 15 meses. Se le realizó rutina de endometrio por recurrencia del cáncer con antecedente de un periodo libre de enfermedad de 24 meses.

En el caso número seis se decidió el tratameinto con 40 mg al día de acetato de medroxiprogesterona durante cuatro meses; se continuó con tratamiento con progestágeno en la segunda fase del ciclo durante cuatro meses (duración del tratamiento: ocho meses), con adecuada respuesta y un periodo libre de enfermedad de 15 meses.

Cuadro 2. Manejo conservador de cáncer de endometrio

C	Tratamiento	R Inicial	Tx Adicional	R	Continuación tratamiento progestágeno	Duración tx	REC
1	AMP 500 mg/día L-M-V	6m				6m	---
2	AMP 500 mg/día L-M-V	4m				4m	
3	AMP 500 mg/día L-M-V	5m	AMP500mg/día L-M-V	6m		11m	
4	AMP 500 mg/día L-M-V	6m				6m	15m
5	AMP 500 mg/día L-M-V	3m	AMP 500mg/día L-M-V	3m		6m	24m
6	AMG 40 mg/día	4m			AMG 40mg 14-21 día	8m	

AMP: acetato de medroxiprogesterona; AMG: acetato de megestrol; R: respuesta ; REC : recurrencia.

En su seguimiento presentó recurrencia del cáncer por lo que se realizó rutina de endometrio sin complicaciones.

El promedio de la duración del tratamiento con progestero-terona requerido para una respuesta favorable fue de 6.8 meses (límites de 4 y 11 meses). Se realizó una biopsia de endometrio periódica cada 4 a 6 meses.

De las seis mujeres, sólo una paciente tuvo respuesta inicial en los primeros 4 meses de tratamiento hormonal; el periodo más largo para una adecuada respuesta fue de 11 meses. Dos mujeres recibieron tratamiento con proges-tágenos por un periodo más largo para obtener regresión del cáncer etapa 1A de 8 y 11 meses, respectivamente.

DISCUSIÓN

La cantidad de mujeres jóvenes con carcinoma de endo-metrio tipo endometrioide ha aumentado. El tratamiento conservador de la fertilidad ha sido muy relevante. Desde la década de 1980 ha habido informes del tratamiento preservador de la fertilidad con progestinas para las etapas tempranas del cáncer de endometrio en mujeres jóvenes.¹⁰ Yamazawa y colaboradores, en su estudio de nueve casos de mujeres, reportaron un porcentaje de respuesta completa de 78%, con índice de embarazo de 50% y de recurrencia de 22%, utilizando el esquema de acetato de medroxi-progesterona (400 mg/día).¹¹ Signorelli y colaboradores reportaron una frecuencia de respuesta a dosis bajas de progestina cíclica natural (200 mg/día de los días 14 al 25 del ciclo) de 57% y de embarazo en 43% de las mujeres.³

En nuestro trabajo, el promedio de respuesta a la admi-nistración de 500 mg de acetato de medroxiprogesterona cada tercer día fue 66.6%, y de éxito en embarazo, 33.3% (la paciente cinco no acudió a consulta los dos años pos-teriores a la adecuada respuesta endometrial; la paciente seis se retrasó en la decisión personal para iniciar la re-producción asistida). Estos porcentajes coinciden con los registrados en la bibliografía internacional. Sin embargo, en nuestra población, el factor económico fue determinante para el tratamiento con técnicas de alta complejidad.

La duración óptima del tratamiento no está definida y probablemente dependa de la patología de base de la pacien-te. El tiempo medio de tratamiento con progestinas orales en la mayor parte de las series de casos reportados es de seis meses. Hay casos tratados durante nueve y doce meses.⁷

En nuestro estudio se prolongó el tratamiento hormonal (11 meses) en las mujeres obesas con ciclos anovulato-rios y hubo recurrencia del cáncer de endometrio en un periodo menor.

El tratamiento definitivo del cáncer endometrial es la histerectomía y salpingooforectomía bilateral con cirugía etapificadora (lavado peritoneal, exploración de cavidad abdominopélvica, linfadenectomía pélvica y paraaórtica, biopsia peritoneal).²

Nuestros resultados indican que el retraso en el trata-miento quirúrgico definitivo en el tratamiento preservador de la fertilidad en estadio clínico 1A de carcinoma en-dometrioide, incluso después de periodos prolongados, no empeora el estado o el grado del tumor. La principal limitación de nuestro estudio es el número de mujeres, aunque se hayan incluido todas las que acudieron a la clínica en ese periodo.

Con base en la bibliografía y en nuestros resultados, consideramos que el tratamiento preservador de la ferti-lidad y el empleo de técnicas de reproducción asistida en mujeres con adenocarcinoma de endometrio en estadio clínico 1A son seguros y no deterioran el pronóstico del estadio clínico del adenocarcinoma.^{12,13} También conside-ramos que por sí solo, el embarazo es parte del protocolo del tratamiento en estas mujeres. El embarazo puede consi-derarse una terapia natural de progestina a dosis extremas en caso de actividad endocrina placentaria normal.

CONCLUSIONES

Con una adecuada etapificación del cáncer de endometrio y un seguimiento estricto, el tratamiento preservador de la fertilidad puede proponerse a mujeres jóvenes nulíparas menores de 40 años que deseen conservar su capacidad reproductiva. El tiempo y duración deben definirse de manera individual. El esquema de 500 mg de acetato de medroxiprogesterona cada tercer día durante seis meses recibió adecuada respuesta en nuestro estudio.

Con base en los protocolos de progestina presentados, existe la oportunidad de lograr un embarazo a término en mujeres con carcinoma endometrioide bien diferenciado de estadio clínico 1A. Se sugiere lograr el embarazo en un periodo no mayor a 12 meses posteriores a los datos histo-lógicos de regresión completa del cáncer de endometrio.

REFERENCIAS

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México 2003. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx>
2. Sorosky J. Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2008;111:436-447.
3. Signorelli M, Caspani G, Bonazzi C, Chiappa V, Perego P, Mangioni C. Fertility-sparing treatment in young women with endometrial cancer or atypical complex hiperplasia: a prospective single-institution experience of 21 cases. *BJOG* 2009;116:114-118.
4. 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.
5. Yahata T, Fujita K, Aoki Y, et al. Longterm conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod* 2006;21:1070-1075.
6. Gottlieb WH, Beiner MR, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003;102:718-725.
7. Gómez-Pue D, Olaya-Guzmán EJ, Márquez-Acosta G, Jiménez-López J, Durán-Boullosa Esteban, Arteaga-Gómez AC y col. Tratamiento preservador de la fertilidad en adenocarcinoma de endometrio. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(10):631-636.
8. Chiva L, Lapuente F, Gonzalez-Cortijo L, Carballo N et al. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2008;111:S101-104.
9. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108(2):176.
10. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE. Endometrial cancer in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1981;57:699-704.
11. Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, Nishi H et al. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod* 2007;22:1953-1958
12. Yamazawa K, Seki K, Matsui H et al. Prognostic factors in young women with endometrial cancer: a report of 20 cases and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:212-222.
13. 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;77:188-189.