José J. Santonja Lucas[a]
Javier Robledo Roque[a]
Francisco Tomás Bosch[a]
Consuelo Calabuig[b]

Tratamiento conservador del adenocarcinoma de endometrio. Obtención de dos gestaciones con recién nacidos sanos

Conservative treatment of endometrial adenocarcinoma followed by two pregnancies with healthy neonates

[a]Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario. Universidad de Valencia. Valencia. España.
[b]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario. Universidad de Valencia. Valencia. España.

Correspondencia:
Dr. J.J. Santonja Lucas.
Urb. Soto de Camarena, A-46. 46117 Bétera (Valencia). España.
Correo electrónico: josesantonja@telefonica.net

Fecha de recepción: 13/11/2007.
Aceptado para su publicación: 19/2/2008.

RESUMEN

Se presenta un caso de adenocarcinoma de endometrio bien diferenciado en una mujer de 30 años, sin hijos, cuya lesión se trató con gestágenos y resección histeroscópica. Tras el tratamiento se consiguió una gestación normal, que se siguió, durante 18 meses, de una anticoncepción con un dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel. Tras retirar el DIU se consiguió otra gestación normal. Finalmente, completados los deseos reproductivos, se practicó una histerectomía total con doble anexectomía.
Se comentan los aspectos éticos, diagnósticos y terapéuticos, así como las incertidumbres que tuvimos que afrontar, incluida la posibilidad de progresión de las lesiones y defunción de la paciente.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de útero. Gestación. Adenocarcinoma.

ABSTRACT

We present the case of a 30-year-old childless woman who was diagnosed with a well-differentiated endometrial adenocarcinoma. The patient chose conservative treatment consisting of megestrol and hysteroscopic resection. After this treatment, a normal pregnancy ensued, followed by contraception with an intrauterine device (IUD) delivering levonorgestrel for 18 months. After removal of the IUD, a second normal pregnancy occurred. After the second pregnancy, the patient had no desire for more children and a total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy was performed. We discuss the ethical, diagnostic and therapeutic dilemmas posed by this case, including the possibility of progression and patient death.

KEY WORDS

Uterine adenocarcinoma. Pregnancy. Adenocarcinoma.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de endometrio es el cáncer pélvico ginecológico más frecuente[1]. Es propio de mujeres posmenopáusicas; apenas un 15% ocurre antes de la menopausia, pero menos del 4% en mujeres de menos de 40 años[2,3].

Los adenocarcinomas de endometrio en mujeres jóvenes suelen presentarse en un entorno de hiperestronismo mantenido, asociado a formas de anovulación crónica y de obesidad[4]. En el momento de su diagnóstico su estado evolutivo difiere poco del existente en mujeres más mayores[5], pero su pronóstico final suele ser más favorable[2,3,5], con una tasa de tumores sincrónicos en el ovario elevada[6,7].

Las formas histológicas más frecuentes en estas pacientes son las endometrioides, bien diferenciadas, sobre la base de hiperplasias atípicas[2,3,5].

La indicación terapéutica es la quirúrgica usual, con lavados peritoneales para citología, histerectomía total con doble anexectomía y biopsias linfáticas extensas de los ganglios pélvicos y paraaórticos, que es además el procedimiento que permite el establecer el estadio evolutivo de la enfermedad, planificar tratamientos adyuvantes y definir el pronóstico, aunque este tratamiento conlleva la pérdida de la fertilidad, en estas mujeres jóvenes, la mayoría sin hijos[8].

Alrededor de un 75 % de las formas endometrioides bien diferenciadas pueden responder al tratamiento con progestágenos[9], por lo que, para mantener la fertilidad, en casos seleccionados, en mujeres muy motivadas, se han ensayado los tratamientos con gestágenos generales, tamoxifeno, agonistas de la GnRH, con frecuencia acompañados de legrados reiterados para comprobar la erradicación de la enfermedad y la respuesta al tratamiento[10,11].

El primer caso de fertilidad posterior tras el tratamiento conservador de un adenocarcinoma de endometrio fue descrito en 1959 por Kistner[12] y los últimos han sido publicados en 2007; en total, unas 45 mujeres han conseguido ser madres tras estas terapéuticas. La mayoría de las publicaciones son descripciones de casos aislados[12-39], pero es relevante el artículo de Godlieb et al[34] que reúne 9 casos, los de Randal y Kurman[22] y Niwa et al[37] con 5 y los de Jadoul y Donnez[35] y Elizur et al[39] con 4.

El tratamiento conservador del adenocarcinoma de endometrio en la mujer joven, con deseos reproductivos, presenta muchas dudas y conlleva riesgos, que vamos a analizar en la discusión de nuestro caso, cuyo tratamiento iniciamos en julio de 2001, en el que se consiguieron dos gestaciones, separadas por un intervalo de anticoncepción con un DIU liberador de levonorgestrel, que finalizaron, al completar los deseos reproductivos en 2006, en una histerectomía total con ooforectomia bilateral.

CASO CLÍNICO

Paciente que nació en octubre de 1970. Tuvo la menarquia a los 12 años y después mantuvo ciclos regulares 4-5/21-30, con dismenorrea, que fue tratada con anovulatorios orales en dosis baja o con ibuprofeno. Fumaba unos 20 cigarrillos diarios. Su peso eran 70 kg y su talla 169 cm. Sus antecedentes familiares eran irrelevantes, pero refirió que a su madre le habían realizado un legrado por pólipos endometriales, y tres tías, dos paternas y una materna, habían sido histerectomizadas, sin conocer la causa.

En septiembre del 2000 comenzó con reglas abundantes, de unos 20 días de duración, por lo que consultó a su ginecóloga en noviembre, quien observó, en la ecografía transvaginal, una imagen endometrial hiperecoica de 17 × 16 mm, por lo que la remitió al hospital para diagnóstico y tratamiento mediante histeroscopia.

En enero del 2001, la ecografía vaginal, ampliada con hidrosonografía, sugirió una «hiperplasia polipoidea», por lo que se realizaron varias tomas ciegas de biopsia. El patólogo informa de «endometrio proliferativo» pero observó un pequeño fragmento de «adenocarcinoma endometrioide», que podría deberse a contaminación de la muestra, por lo que pidió que se repitiera la biopsia.

En marzo se repitió la biopsia, que se informó de «hiperplasia compleja sin atipias, con marcada metaplasia escamosa de tipo modular»; los patólogos comentaron que, en ocasiones, estos hallazgos van unidos a la existencia en profundidad de un adenomioma o adenosarcoma, por lo que recomendaban un control meticuloso.

Se planificó una histeroscopia con legrado completo de cavidad y, mientras tanto, se inició un tratamiento con acetato de norestisterona 10 mg del día 11 al 25 de cada ciclo. En junio se realizó la histeroscopia, en la que se observó, en la cara lateral derecha, el fondo y el cuerno izquierdo, una estructura adenomatosa que se resecó con el asa de diatermia, y se completó con un legrado completo de la cavidad. El informe del patólogo fue de «ade-

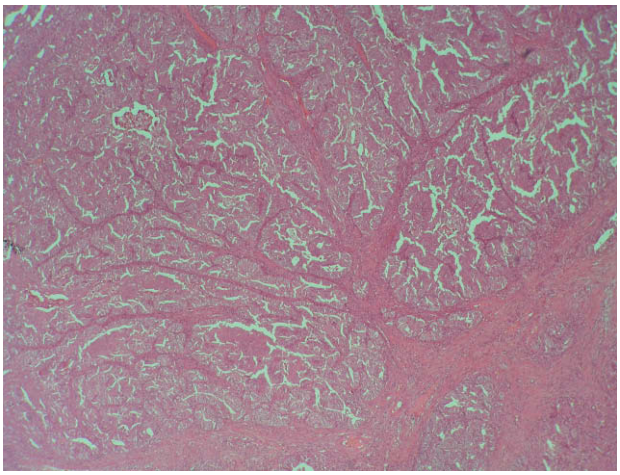

Figura 1. *Imagen histológica de una zona de adenocarcinoma endometrioide, bien diferenciado (grado 1). Se aprecian las áreas glandulares distorsionadas y con fusión de paredes, indicativas de malignidad (HE ×10).*

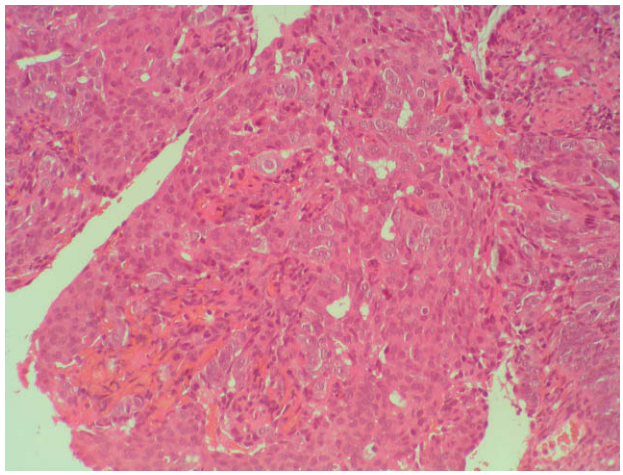

Figura 2. *Detalle del adenocarcinoma endometrioide en el que se pueden apreciar la atipia nuclear leve (grado nuclear 1) y el patrón de fusión glandular (HE ×40).*

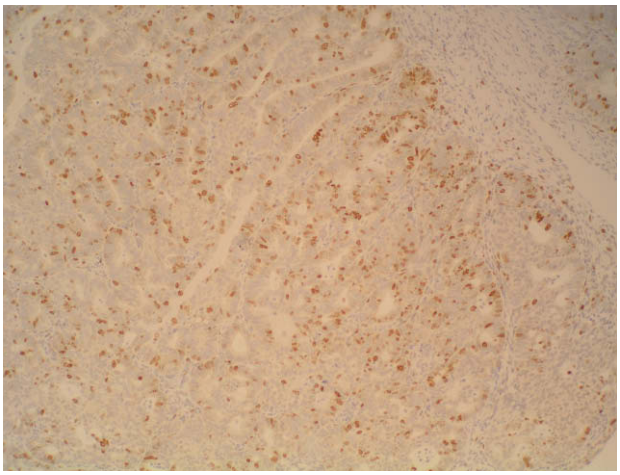

Figura 3. *Receptores de estrógenos. Expresión inmunohistoquímica nuclear para receptores de estrógenos en aproximadamente el 50% de las células tumorales, con intensidad moderada a intensa (IHQ ×20).*

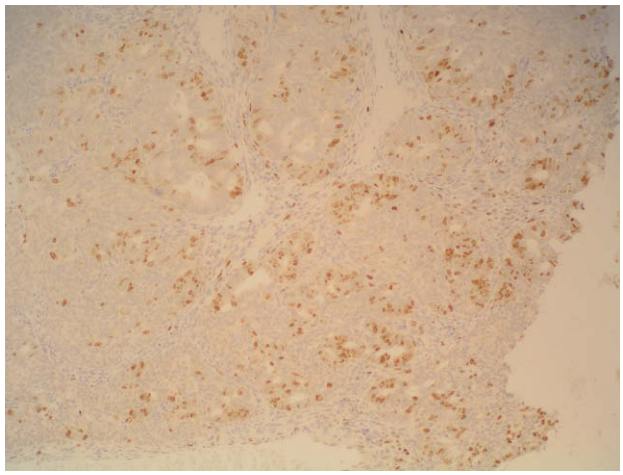

Figura 4. *Expresión inmunohistoquímica nuclear para proteína Ki-67 en aproximadamente el 30% de las células tumorales, indicativa de una actividad proliferativa moderada (IHQ ×20).*

nocarcinoma endometrioide bien diferenciado sobre hiperplasia endometrial compleja con atipias y metaplasia morular» (figs.1-4).

Ante este diagnóstico se plantearon a la paciente dos opciones terapéuticas: cirugía estándar y hormonoterapia.

Durante la fase de información previa al consentimiento informado, se completó una nueva ecografía vaginal con hidrosonografía, Doppler color y velocimetría de los vasos uterinos; se encontró un endometrio engrosado irregular, pero no se ven signos de invasión, ni un mapa vascular alterado ni unas resistencias disminuidas en los vasos uterinos. La resonancia magnética (RM) pélvica fue normal y la evaluación analítica general, que incluye el CA125, también fue normal.

Con un diagnóstico probable de adenocarcinoma de endometrio estadio Ia G1, se inició tratamiento conservador, elegido por la paciente, con 160 mg/día de acetato de megestrol.

Se planificaron controles mensuales y, si la respuesta no era adecuada o se detectaban signos de progresión de la enfermedad, se recomendaría cirugía estándar a los 6 meses. A los 2 días de inicio del megestrol, la paciente tuvo una metrorragia de 5 días y no presentó después más hemorragias.

En agosto, un mes después de iniciado el tratamiento, la ecografía transvaginal demostró un endometrio de 7 mm, irregular, y un mioma submucoso de 16 × 22 mm. La biopsia endometrial que se realizó mostró un endometrio atrófico.

Los posteriores controles con ecografía/Doppler transvaginal, histeroscopia, biopsias, CA125 y RM son negativos, resecándose mediante histeroscopia, en febrero de 2002, lesiones residuales que se diagnostican de pólipo hiperplásico complejo, sin atipias, sobre endometrio secretor avanzado con decidualización iatrogénica y focos de atrofia glandular.

Después de la resección histeroscópica, se suspendió el tratamiento con megestrol y se autorizó a la paciente a quedarse embarazada, continuándose los controles. La presencia de una protrusión polipoidea de 5 mm en la hidrosonografía 6 semanas después de suspender el tratamiento llevó a una nueva resección con histeroscopia, que se informó de hiperplasia polipoide compleja con atipia focal. No se realizaron más controles, pues la prueba de embarazo fue positiva a mediados de mayo.

Durante la gestación hubo un episodio de amenaza de aborto, de 10 días; se observó un pequeño hematoma retroplacentario y apareció una diabetes gestacional, tratada con dieta. En enero de 2003 se programó una inducción electiva a la 39 semana, que finalizó con un parto normal, de una niña de 2.960 g y una puntuación en la prueba de Apgar de 10/10. Tras la expulsión placentaria se completó un legrado de cavidad; no se encontraron lesiones residuales en el material del legrado ni en la placenta.

A las 6 semanas del parto se examinó la cavidad endometrial mediante histeroscopia; se observaron imágenes endometriales proliferativas, que la biopsia informó de endometrio proliferativo, y se insertó un DIU liberador de levonorgestrel (Mirena®). Los controles endometriales posteriores planificados fueron mediante ecografía transvaginal, biopsia endometrial y CA125 trimestrales, e histeroscopia y RM anuales; es reseñable la presencia frecuente de quistes de ovario funcionales y un informe equívoco de la RM, que fue ignorado ante la normalidad clínica y de las restantes exploraciones.

En junio de 2004, la paciente decidió intentar un nuevo embarazo, por lo que se retiró el DIU, pero se siguieron los controles. El 14 de diciembre de 2004 tuvo una menstruación normal y a finales de enero del 2005 la prueba de embarazo resultó positiva. Esta segunda gestación cursó sin incidentes. El 20 de septiembre de 2005 se produjo el parto espontáneo de una niña de 3.260 g y una puntuación en la prueba de Apgar de 10/10.

La paciente refirió que había completado sus deseos reproductivos y, tras el análisis de la posibilidad de recidiva y de la mayor frecuencia de lesiones ováricas, decidió la realización de una histerectomía con ooforectomia. En marzo de 2006 se practicó la intervención y ni en la citología de lavado peritoneal, ni el estudio de los ovarios, trompas o útero se encontraron lesiones. En la actualidad, lleva un tratamiento hormonal sustitutivo con estradiol transdérmico.

DISCUSIÓN

Las particularidades relacionadas con el diagnóstico, el estadio evolutivo, las respuestas al tratamiento, la contracepción y las patologías asociadas hacen de este caso un buen ejemplo para comentar la multitud de incertidumbres que presidieron la conducción, advirtiendo que su brillante resultado no hace extrapolable este tipo de conducción a otros casos semejantes.

La primera incertidumbre fue si el diagnóstico anatomopatológico era auténtico, dadas las dificultades que tienen los patólogos para diferenciar entre los adenocarcinomas endometrioides y las hiperplasias complejas con atipias, diferencias que son también difíciles de establecer a nivel molecular[40], mientras que se trata de dos lesiones de una agresividad biológica diferente pero que, con gran frecuencia, coinciden. Esta paciente tenía muy pocas probabilidades de presentar un adenocarcinoma de endometrio, ya que no tenía ninguno de los caracteres de riesgo[1,2,4-6]: era joven, su constitución normal, la historia menstrual era compatible con ciclos ovulatorios,

ya que eran ciclos regulares y con dismenorrea. Además, tenía otros elementos que disminuían el riesgo, pues era fumadora y había sido tratada intermitentemente con anovulatorios orales por su dismenorrea[1]. Los 3 patólogos que analizaron las muestras coincidieron en el diagnóstico de adenocarcinoma endometrioide bien diferenciado.

La segunda incertidumbre era si se daban todas las condiciones para un tratamiento conservador, es decir, si era un tumor limitado al propio endometrio (estadio Ia), con buena diferenciación (G1), con elementos que hicieran previsible una respuesta a la hormonoterapia (presencia de receptores de progesterona), que no existiera ninguna patología asociada (en especial tumores sincrónicos de ovario) y que la paciente estuviera de acuerdo con los riesgos asociados a un tratamiento conservador, ya que en estas condiciones la cirugía consigue prácticamente el 100% de curaciones[8].

La certeza de estar ante un estadio Ia sólo se podía conseguir con la cirugía, y las aproximaciones realizadas, mediante la ecografía, con mapa vascular y velocimetría Doppler, y la RM, aunque son valiosas, no permiten conclusiones categóricas. La mejor ayuda es la RM, que permite analizar el útero, los anexos y los linfáticos pélvicos; su precisión está próxima al 90%[41], pero para establecer el grado de invasión miometrial, que se relaciona directamente con la afectación linfática, y la morfología ovárica, la ecografía transvaginal con Doppler puede tener una precisión semejante[41]. La tomografía de emisión de positrones (PET) con glucosa no aporta ventajas; sería mejor la PET con F18 17β-estradiol, al menos si son tumores que poseen receptores de estrógenos[42].

También el grado de diferenciación histológico no es, con frecuencia, acorde cuando se parte de muestras obtenidas mediante biopsia, pues existe la posibilidad de que en otras zonas la diferenciación fuera menor. El diagnóstico en este caso se estableció tras la ablación completa de las lesiones bajo control histeroscópico, por lo que se disponía, para la valoración, de casi toda la lesión.

Sólo conocimos que había receptores de estrógenos, no de progesterona, que son los que con mayor claridad se asocian a una respuesta previsible a la hormonoterapia, por lo que esta posibilidad se infirió de las características histológicas, de la presencia de receptores de estrógenos y por la inmediata respuesta terapéutica.

La frecuencia de tumoraciones sincrónicas en los ovarios es más elevada en estas pacientes jóvenes, y en algunas series alcanza hasta el 25%. La exclusión de éstas estuvo basada en técnicas de precisión limitada, en especial si las lesiones son pequeñas, la ecografía transvaginal, la RM pélvica y los marcadores tumorales, el CA125, y se han descrito casos de progresión de lesiones de ovario no diagnosticadas[28,36,43].

La condición más clara y necesaria para un tratamiento conservador es la firme determinación de la paciente de ser madre y, para ello, de asumir los riesgos, conociendo todas nuestras incertidumbres y, en nuestra paciente, esta determinación fue muy clara y vehemente, incluso ante un entorno familiar que presionaba para que se efectuara el tratamiento quirúrgico habitual. La respuesta real de estos tumores a los gestágenos no la conocemos, pues hay que contar con un sesgo en las publicaciones; así, muchos casos esporádicos en que el tratamiento fracasó no deben de haber sido publicados. Las series publicadas en aquellos momentos eran pequeñas y una revisión reciente la sitúa en casi un 80%[9].

La tercera incertidumbre era qué repercusión sobre el pronóstico podría suponer demorar la cirugía si el tratamiento conservador fracasaba, pues aunque las demoras durante tiempos limitados de 4 a 6 meses no parecen tener una gran influencia, seguramente por factores de confusión que llevan a que los casos de mayor riesgo sean tratados con menores retrasos[44], en nuestro caso la demora, desde que se inició la clínica hasta que se instauró el diagnóstico, era ya de 10 meses, a los que había que añadir otros 6 de prueba. Afortunadamente, la rápida respuesta al tratamiento ayudó a apaciguar esta duda, pero hay descritos casos de progresión y metástasis[28,43] e incluso la muerte[36].

La cuarta incertidumbre respecto de la elección del tratamiento; en ese momento, nos pareció que el acetato de megestrol había sido más utilizado, pero revisiones posteriores muestran que el acetato de medroxiprogesterona ha sido empleado con una frecuencia algo mayor[9-11]. El acetato de megestrol tiene una potencia unas 30 veces superior a la propia progesterona, mediante su más persistente fijación al receptor de progesterona, lo que provoca una repuesta dicotómica del tumor.

En el estroma acompañante, que es normal, se producen un estímulo mitogénico y una maduración decidual, semejantes a los cambios de la fase lútea.

En la célula epitelial tumoral el efecto es antimitogénico, con promoción de la apoptosis celular. El efecto antimitogénico está mediado por su acción antiestrogénica, mientras que la apoptosis es promocionada por la supresión de la proteína antiapoptótica bcl-2 y por el aumento de la actividad del sistema Fas-FasL, con la activación de la vía de las caspasas. Mientras los hallazgos no son uniformes, otras vías, como la supresión de la metaloproteinasas, podrían estar involucradas[45].

En los casos de buena respuesta a los gestágenos, se origina un epitelio endometrial inactivo, sin mitosis, con un estroma decidualizado y una vascularización poco desarrollada, pero algunas glándulas mantienen alteraciones arquitectónicas.

En la anticoncepción posterior se prefirió el DIU liberador de levonorgestrel, ya ensayado en pacientes con estos tumores y malas condiciones de operabilidad, pues los anovulatorios orales, utilizados para el tratamiento de la dismenorrea en esta paciente, no mostraron sus efectos protectores. El DIU fue bien tolerado, permitió el seguimiento del endometrio pero introdujo un factor de confusión, con la presencia frecuente de quistes ováricos funcionales, en una situación en la que la frecuencia de lesiones neoplásicas ováricas es mayor. Los caracteres ecográficos de estos quistes y la normalidad del CA125 permitieron conducir esta circunstancia. Otra alternativa hubiera sido una anticoncepción con solo gestágenos.

Completados los deseos reproductivos, la histerectomía profiláctica estuvo justificada por la elevada frecuencia de recidivas, que intuimos mayor en esta paciente, ya que sugería poseer una predisposición genética, pendiente de estudio, ya que el adenocarcinoma había surgido sin hiperestronismo, sin anovulación crónica y sin obesidad. La frecuencia de neoplasias ováricas descrita en estos casos[6,7] llevó a que la paciente también decidiera la ooforectomia profiláctica, ya que un tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos transdérmicos evitaría los efectos del hipoestronismo, con un menor aumento de los riesgos de cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. Lancet 2005;366:491-505.
2. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of endometrium in women 40 years of age or younger. Obstet Gynecol. 1984;64:417-20.
3. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Pronostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. Obstet Gynecol. 2007;109:655-62.
4. Schmeler KM, Soliman PT, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Endometrial cancer in young, normal-weight women. Gynecol Oncol. 2005;99:388-92.
5. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: A clinicopathological analysis. Am J Obstet Gynecol. 2005;193:1640-4.
6. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2005;105:575-80.
7. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2005;106:693-9.
8. ACOG Practice Bulletin . Management of endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2005;106:413-24.
9. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. Gynecol Oncol. 2004;95:133-8.
10. Lai CH, Huang HJ. The role of hormones for the treatment of endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006;18:29-34.
11. Rackow BW, Arici A. Endometrial cancer and fertility. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006;18:245-52.
12. Kistner RW. Hystological effects of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium. Cancer. 1959;12:1106-22.
13. Kempson RL, Pokorny GE. Adenocarcinoma of the endometrium in women aged forty and younger. Cancer. 1968;21:650-62.
14. O`Neill RT. Pregnancy following hormonal therapy for adenocarcinoma of the endometrium. Am J Obstet Gynecol. 1970;108:318-21.
15. Farhi DC, Nosanchuk J, Silvenberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. Obstet Gynecol. 1986;68:741-5.
16. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Pregnancy after in vitro fertilization in a patient with stage I endometrial carcinoma treated with progestins. Fertil Steril. 1990;54:735-6.
17. Niwa K, Yokoyama Y, Tanaka T, Murase T, Morishita S, Itoh M, e al. Successful pregnancy in a patient with endometrial

carcinoma treated with medroxyprogesterone acetate. Arch Gynecol Obstet. 1994;255:91-4.

18. Lai CH, Hsueh S, Chao AS, Soong YK. Successful pregnancy after tamoxifen and megestrol acetate therapy for endometrial carcinoma. Br J Obstet Gynaecol. 1994;101:547-9.
19. Kimmig R, Strowitzki T, Muller-Hocker J, Kurzl R, Korell M, Hepp H. Conservative treatment of endometrial cancer permitting subsequent triplet pregnancy. Gynecol Oncol. 1995;58:255-7.
20. Kim YB, Holschneider CH, Gosh K, Nieberg RK, Montz FJ. 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.
21. Kung FT, Chen WJ, Chou1 HH, Ko SF, Chang SY. Conservative management of early endometrial adenocarcinoma with repeat curettage and hormone therapy under assistance of hysteroscopy and laparoscopy. Human Reprod. 1997;12:1649-53.
22. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differenciated carcinoma of the endometrium in women under age 40. Obstet Gynecol. 1997;90:434-40.
23. Zanetta G, Gabriele A, Losa G, Cappelini A, Mangioni C. Conservative management of endometrial carcinoma with prolonged preservation of the uterus in a young patient. Int J Gynecol Cancer. 1997;7:332-34.
24. Sardi J, Anchezar Henry JP, Paniceres G, Gomez Rueda N, Vighi S. Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol. 1998;19:565-8.
25. Schammel DP, Mittel KR, Kaplan K, Deligdisch L, Tavassoli FA. Endometrial adenocarcinoma associated with intrauterine pregnancy: a report of five cases and a review of the literatura. Int J Gynecol Path. 1998;117:327-35.
26. Kowalczyk C, Malone J, Peterson E, Jacques S, Leach R. Well-differentiated endometrial adenocarcinoma in an infertility patient with later conception. J Reprod Med. 1999;44:57-60.
27. Jobo T. Successful conservative treatment of endometrial carcinoma permitting subsequent pregnancy: report of two cases. Eur J Gynecol Oncol. 2000;21:119-22.
28. Mitsushita J, Toki T, Kato K, Fujii S, Konishi I. Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative teatment with medroxyprogesterone acetate. Gynecol Oncol. 2000;79:129-32.
29. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda HAU, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, 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;10:39-48.
30. Ogawa S, Koike T, Shibahara H, Ohwada M, Suzuki M, Araki S, et al. Assisted reproductive technologies in conjunction with conservatively treated endometrial adenocarcinoma. A case report. Gynecol Obstet Invest. 2001;51:214-6.
31. Pinto AB, Gopal M, Herzog TJ, Pfeifer JD, Williams DB. Successful in vitro fertilization pregnancy after conservative management of endometrial cancer. Fertil Steril. 2001;76:826-9.
32. Lowe MP, Bender D, Sood AK, Davis W, Syrop CH, Sorowsky JI. Two successful pregnancies after conservative treatment of endometrial cancer and assisted reproduction. Fertil Steril. 2002;77:188-9.
33. Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, Hsueh S, Chou HH, Soong YK, et al. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. Cancer. 2002;94:2192-8.
34. Gotlieb WH, Beiner ME, 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;102:718-25.
35. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. Fertil Steril. 2003;80:1315-24.
36. Fernandina G, Zannoni GF, Gallotta V, Foti E, Mancuso S, Scambia G. Progression of conservatively treated endometrial carcinoma after full term pregnancy: A case report. Gynecol Oncol. 2005;99:215-7.
37. Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. BJOG. 2005;112:317-20.
38. Sparak V, Ujevic B, Ujevic M, Pagon-Belinaz Z, Marton U. Successful pregnancy after hysteroscopic removal of grade I endometrial carcinoma in a young woman with Lynch syndrome. J Gynecol Cancer. 2006;16 Suppl 1:442–5.
39. Elizur SE, Beiner ME, Korach J, Weiser A, Ben-Baruch G, Dor J. Outcome of in vitro fertilization treatment in infertile women conservatively treated for endometrial adenocarcinoma. Fertil Steril. 2007;**88:1562-7.**
40. Soslow RA. Problems with the current diagnostic approach to complex atypical endometrial hyperplasia. Cancer. 2006;106:729-3.
41. Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, Sohaib SA. Imaging of endometrial adenocarcinoma. Clinical Radiol. 2006;61:545-55.
42. Yoshida Y, Kurkawa T, Sawamura Y, Shingawa A, Okazawa H, Fujibayashi, et al. The positron emission tomography with F18 17β-estradiol has the potential to benefit diagnosis and treatment of endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2007;104:764-6.
43. Huang SY, Jung SM, Ng KK, Chang YC, Lai CH. Ovarian metastasis in a nulliparous woman with endometrial adenocarcinoma failing conservative hormonal treatment. Gynecol Oncol. 2005;97:652-5.
44. Crawford SC, Davis JA, Siddiqui NA, De Caestecker L, Gillis CR, Hole D. The waiting time paradox: population based retrospective study of treatment delay and survival of women with endometrial cancer in Scotland. BMJ. 2002;325:196.
45. Lai CH, Huang SY. The role of hormones for the treatment of endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006;18:29-34.