

妇癌专题 • 综述 •

宫腔镜在子宫内膜癌保留生育功能治疗中的应用与存在的问题*

黄旭鑫 综述, 张国楠[△] 审校

610075 成都, 成都中医药大学 研究生院(黄旭鑫); 610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 妇科肿瘤中心(张国楠)

[摘要] 子宫内膜癌是一种常见的女性生殖道恶性肿瘤, 虽然绝经后女性仍是子宫内膜癌的高发人群, 但约有 3%~14% 的子宫内膜癌发生于 40 岁以下育龄期女性。子宫内膜癌的标准治疗方法为全子宫切除双侧附件切除 ± 盆腔/腹主动脉旁淋巴结清扫, 虽然治疗、预后效果较好, 但同时也意味着患者将永久失去生育功能, 在期望治愈癌症的同时, 年轻子宫内膜癌患者也渴望保留生育功能。因此, 如何安全、有效地对年轻子宫内膜癌患者行保育治疗引起临床医生重视。近年来不少临床报道证实了宫腔镜在年轻子宫内膜癌患者保留生育功能治疗及随访中的有效性及安全性, 但宫腔镜作为手术方式仍存在很多问题及争议, 临床使用仍需要进一步探究及规范。

[关键词] 宫腔镜; 子宫内膜癌; 保留生育功能

[中图分类号] R737.33; R730.56 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.02.012

引文格式: Huang XX, Zhang GN. The status quo and problems of hysteroscopy in fertility-sparing therapy for endometrial cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(2): 169-174. [黄旭鑫, 张国楠. 宫腔镜在子宫内膜癌保留生育功能治疗中的应用与存在的问题[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2): 169-174.]

The Status Quo and Problems of Hysteroscopy in Fertility-sparing Therapy for Endometrial Cancer

Huang Xuxin, Zhang Guonan

Graduate school, Chengdu University of TCM, Chengdu 610037, Sichuan, China (Huang Xuxin); Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Zhang Guonan)

Corresponding author: Zhang Guonan, E-mail: zhanggn@hotmail.com

This study was supported of Sichuan Key Subjects and key specialist construction (No. 407)

[Abstract] Endometrial cancer is a worldwide malignant tumor of female genital tract. Although postmenopausal women are still at high risk of endometrial cancer, about 3%~14% of endometrial cancer occurs in women under 40 years old. The standard treatment of endometrial cancer is total hysterectomy plus bilateral adnexal resection plus pelvic/abdominal aortic lymph node dissection. Although the treatment and prognosis are good, patients will permanently lose reproductive function. Young endometrial cancer patients are eager to retain reproductive function while expecting to cure the cancer. Therefore, how to carry out conservation treatment for young patients with endometrial cancer safely and effectively attracts the attention of clinicians. In recent years, many clinical reports have confirmed the effectiveness and safety of hysteroscopy in conservation treatment and follow-up of young patients with endometrial carcinoma. However, as a surgical method, there are still many problems and controversies over hysteroscopy, and its clinical use still needs to be further explored and standardized.

[Key words] Hysteroscopy; Endometrial cancer; Retain reproductive function

[收稿日期] 2018-10-13 **[修回日期]** 2019-01-28

[基金项目] * 四川省医学重点学科和重点专科建设(编号:川卫办发[2007]407号)

[通讯作者] [△]张国楠, E-mail: zhanggn@hotmail.com

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是女性生

殖道三大恶性肿瘤之一,近年来其发病率及死亡率都呈上升趋势,2017 年美国约有 67% 的子宫疾病患者被诊断为 EC^[1]。虽然绝经后女性仍是 EC 的高发人群,但 40 岁以下患者约占 3%~14%,她们中的 70% 尚未生育^[2-3]。EC 的标准治疗方法为全子宫切除 + 双侧附件切除 ± 盆腔/腹主动脉旁淋巴结清扫,虽治疗、预后效果较好,但同时也意味着年轻 EC 患者永久失去了生育功能。年轻 EC 患者多为高分化、早期、子宫内膜样腺癌,预后良好^[4-5],在期望治愈癌症的同时,她们也渴望保留生育功能。因此,有关严格筛选合格的年轻 EC 患者,保留生育功能的治疗近年来受到重视。临床使用大剂量孕激素行保留生育功能治疗的有效性已得到证实^[3,6],但治疗过程中存在药物不良反应多、疾病复发率高、妊娠率及活胎率相对较低等问题。经过多年的临床实践,宫腔镜已逐渐应用于 EC 的诊断、保留生育功能治疗、随访等方面,但其在 EC 保留生育功能治疗方面的使用仍存在问题,尚缺乏标准化和规范化。本文就宫腔镜在年轻 EC 患者保留生育功能治疗中的优势及存在的问题进行综述。

1 宫腔镜在年轻 EC 患者保留生育功能治疗中的应用

1.1 宫腔镜应用方法上的优势

NCCN 2018 最新实践指南指出,虽然 EC 的首选治疗方式是全子宫切除术,但对于高分化(G1),IA 期没有肌层浸润的又有强烈保留生育功能要求的 EC 患者来说更主张考虑应用孕激素为基础的治疗,主要包括醋酸甲地孕酮(megestrol acetate, MA)、醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate, MPA)以及宫内放置左炔诺孕酮释放装置(LNG-IUD)3 种方法。治疗时还应考虑到患者是否患有乳腺癌、中风、心肌梗塞、肺栓塞、深静脉血栓等其他疾病因素^[1]。该最新指南尚未推荐宫腔镜作为保留生育功能治疗的标准方法之一。

然而,单纯使用高剂量孕激素行保留生育功能治疗的复发率相对较高,且不能有效保证患者的预后及妊娠效果^[7-9]。单纯大剂量的孕激素也可能导致静脉血栓栓塞、体重增加、头痛、睡眠障碍、情绪和性欲的变化以及骨质疏松等不良反应^[10]。随着临床研究的深入,发现宫腔镜切除术可以比较全面直观地评估子宫内膜病灶情况,选择性切除病灶,既能减少肿瘤病灶或彻底去除病灶,减少激素的用量,缩短治疗的时间,同时明显缩短术后恢复时间;其次可

对术中切除的病灶进行组织病理分期,以排除不符合保留生育功能治疗的患者,从而避免延误治疗^[2,11]。术后再联合孕激素治疗可有效提高患者完全缓解率(complete response, CR)^[4,10,12-14]。

1.2 宫腔镜在临床保育治疗中的纳入标准及具体应用

自 Mazzon 等^[15]首先提出宫腔镜电切术后联合孕激素作为 IA 期 EC 患者保留生育治疗的新型治疗选择后,临床宫腔镜应用于年轻 EC 患者保留生育功能治疗的研究相继被报道。使用宫腔镜保留生育功能治疗纳入标准包括:(1)患者接受宫腔镜治疗为初始治疗;(2)患者符合保留生育功能治疗条件;(3)患者行规律的宫腔镜检查 and 电切术,并联合孕激素作为保留生育功能治疗方法^[12]。宫腔镜电切术通常包括切除肿瘤病灶部位、切除病灶边缘附近子宫内膜、切除病灶下的子宫浅肌层三个步骤^[2,9-11,14,16-18]。通过此电切三步法,若三处病理分析证实为子宫内膜腺癌分化良好,没有侵犯子宫肌层和切除边缘,术后通常再联合 MPA、MA、LNG-IUD、促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)激动剂等激素治疗。

邓泽文等^[18]切除了 16 例早期 EC 患者病灶和病灶下 2~3mm 浅层肌层后分别给予患者 MPA 250mg/天,MA160mg/天,平均用药 9 个月,中位随访时间为 54 个月(17~90 个月),总 CR 75.0%,总复发率 25.0%,总妊娠率 50.0%,且两组患者 CR、复发率无统计学差异。Laurelli 等^[4]对 21 例严格筛选的 EC 患者行宫腔镜电切术后给予置入每天释放 20ug 的 LNG-IUD,持续 6 个月。中位随访时间为 85 个月,结果 CR 95%,复发率 10.5%,妊娠率 92%,活产率 81%。与另一项研究^[13]结果大致相同。Falcone 等^[10]对 28 例希望接受保留生育功能治疗的 EC 患者通过宫腔镜电切术后 1 周给予 6 例患者口服 MA 40mg/天,根据患者耐受情况逐渐加至 160mg/天;22 例患者置入每天释放 20ug 的 LNG-IUD,共持续治疗 6 个月,中位随访时间为 92 个月(6~172 个月),总 CR 96.3%,妊娠率 93.3%,活产率 86.6%,复发率 7.7%,且唯一一例 G2、IA 期 EC 患者也保守治疗成功。该研究指出,LNG-IUD 在内膜局部提供的孕激素浓度要比口服药物高很多,药物浓度维持时间可长达 5 年,能避免高剂量口服孕激素有关的副作用、并发症及复发风险。Tock 等^[19]对 12 例年轻 EC 患者行宫腔镜切除肉眼可见病灶后给予患者每月(28 天)皮下注射 3.6mg GnRH 激

动剂或者皮下注射一剂 10.8mg 长效 GnRH 激动剂,持续 3 个月。中位随访时间 40.7 个月,CR 66.7%,妊娠率 53.3%,复发率 25%。另一项 Meta 分析^[14]对之前的观察性研究进行了系统分析后认为,与单纯口服孕激素相比,宫腔镜联合或者不联合其他方式,如 GnRH 激动剂,都具有更高的 CR、略高的活胎出生率以及更低的复发率。此外, Marton 等^[20]对 2 例年轻子宫内膜腺癌 IA 期合并林奇综合征的患者行宫腔镜电切术,术后分别给予 MPA 400mg/天和 LNG-IUD 持续治疗 3 个月后,每月行活检随访至成功妊娠,整个治疗过程中未观察到病理组织学恶化。2 名患者均成功产下活胎,完成生育后 3 个月给予手术治疗,结果证实只要严格把握适应症和治疗时机,即使患者合并林奇综合征也有行保守治疗的可能。另一项^[21]临床研究报道,即使 G1 EC 患者有 1~2mm 微小肌层浸润但无淋巴浸润,行宫腔镜切除病灶、病灶下一小部分肌层(约 3~4 mm)以及病灶周围的子宫内膜,术后肌注促黄体生成激素释放素激动剂 3.75mg、口服 MA160mg/天持续治疗 9 个月,随访 5 年,患者均保留生育功能治疗成功。

多数临床研究认为宫腔镜电切三步法可以提高孕激素的疗效,最大限度地提高内膜癌 CR 的可能性,而宫腔镜联合孕激素用于年轻 EC 保留生育功能的治疗,CR、复发率、妊娠结果都更令人满意,是一种安全、可行且新颖的替代方法^[10-12,14,17]。但根据现有的文献可以看出,在宫腔镜操作过程中膨宫压力、膨宫介质、电切时的范围及深度尚缺乏统一性和标准性,术后及远期相关并发症也缺乏报道。

2 宫腔镜电切术后管理

既往研究显示宫腔镜术后孕激素治疗总时间在 3~36 个月。由于使用孕激素后约 10 周左右开始对 EC 癌细胞发生作用,因此初次疗效应在激素治疗 12 周后进行评估^[5]。对于经过 6 个月激素治疗病灶持续存在或病情进展的患者,建议行盆腔 MRI 以排除肌层浸润、卵巢等转移后再考虑继续行 3 个月激素方法为主的保留生育功能治疗^[2]。考虑到 EC 患者保守治疗复发率,指南^[1]建议患者完全缓解 6 个月后尽快尝试妊娠,暂时没有妊娠需求的可继续小剂量口服孕激素或使用 LNG-IUD 治疗。在选择分娩方式时,因剖宫产能同时探查盆腹腔和评估肿瘤情况,可考虑适当放宽剖宫产指征^[5]。治疗中和治疗后严密的随访也是至关重要的,指南建议

对保守治疗的患者每 3~6 月行诊断性刮宫或子宫内膜活检,临床也常在治疗后第 1 年每 3 个月、第 2 年每 6 个月进行宫腔镜随访^[11-12,22]。当有下列情形则推荐行全面分期手术^[1]:(1)分娩后;(2)患者活检时发现病情进展;(3)6~12 个月的孕激素治疗子宫内膜癌仍存在。因分期手术时淋巴结是否清扫会影响早期 EC 患者复发及生存率^[23],因此盆腔淋巴结切除术对 I 期 G1、G2 低危患者是值得实施的,特别是当术前、术中高危因素评估不准确时^[24]。

3 宫腔镜在年轻 EC 患者保留生育功能治疗中存在的问题

3.1 宫腔镜切除病灶范围及深度不够可能导致疾病复发风险增加

虽然宫腔镜用于年轻 EC 患者治疗能够准确判断病灶位置、大小、病灶下侵犯程度等,在切除病灶同时可进行电凝止血,能降低子宫内膜损伤,有助于保留年轻 EC 患者的生育功能^[2,15,20],配合活检也更能保证病理诊断的准确性,可达 97.1%^[6,12],但宫腔镜电切术切除病灶范围及深度尚缺乏统一性,临床报道^[10,17]可切除病灶边缘 4 或 5mm,深度约 2~3mm 或 3~4mm,总的来说是切除宫腔镜下肉眼可见的病灶。为了避免损伤子宫内膜,临床通常会尽可能地保留肉眼下的正常子宫内膜,不可避免的会有肉眼不可见的病灶残留,可能会增加患者复发的风险^[19,25]。

3.2 宫腔镜操作可能导致腹腔细胞学(peritoneal cytology, PC)阳性率增加

宫腔镜操作过程中需要注入膨宫介质以及维持膨宫压力,包括液体介质和气体^[26](CO₂)介质。Dovnik 等^[27]通过回顾性研究发现在 I 期 EC 患者中宫腔镜检查组 PC 阳性率高于未进行宫腔镜检查组的患者。Shiozaki 等^[28]对 238 名 PC 阴性和 27 名 PC 阳性的 I 期 EC 患者进行了回顾性研究发现:PC 阴性组患者 5 年生存率为 93%,PC 阳性组中患者 5 年生存率为 75%,并且与手术年龄、组织学类型、肌层浸润深度、淋巴清扫与否、是否辅助性治疗 5 个可能影响预后的因素相比较 PC 影响更大。复发的患者中有 40% 的患者 PC、血管渗透为阳性。而更多研究证实控制在宫腔镜操作时间、膨宫介质流量以及膨宫压力的情况下,宫腔镜操作不会增加 PC 阳性率,且目前尚无证据表明其会影响患者预后^[29-34]。2009 年 FIGO 新分期取消了腹腔冲洗液肿瘤细胞学阳性作为分期依据,说明即使 PC 阳性也

并不影响 EC 的治疗决策,但 FIGO 和 AJCC 仍建议获得腹膜冲洗液并记录其结果,因为 PC 阳性可能会增强其他危险因素(如肿瘤分化较差、子宫肌层浸润较深等)的影响^[1]。FIGO 取消 PC 作为分期依据后,宫腔镜在 EC 治疗中的应用逐渐增多,而宫腔镜使用后的 PC 变化对患者长期生存率和复发风险的影响还不明确,需要更多的临床数据来证实。

3.3 宫腔镜电切术后可能出现的并发症

尽管有报道^[22]称在使用宫腔镜时不良反应发生率很低,13 600 例手术中发生率约为 0.28%,但宫腔镜电切术后可能发生的并发症,如宫颈撕裂、宫腔粘连、宫内感染、子宫内膜损伤、胎盘植入、妊娠期子宫破裂等,都可能会影响患者的生育结果,不容小觑。

3.3.1 宫腔镜术后宫腔内粘连

宫腔内粘连是宫腔镜术后主要的长期并发症^[2,19]。传统上会认为当子宫内膜受到连续创伤,纤维结缔组织甚至瘢痕会取代子宫内膜,受创磨损区域的直接接触将不可避免地导致内膜通过瘢痕形成聚结,致使宫腔和子宫内膜发生形态学变化,宫腔变形,残留少量子宫内膜,而粘连的性质可通过早期和晚期随访宫腔镜诊断性检查确定^[35-37]。一些观点^[25]认为宫腔镜电切过程中可能需要切除病灶下方的局部肌层,导致宫腔粘连的可能性更大,因此可能干扰受精卵着床而导致不能完成生育愿望。还有观点^[2]认为宫腔粘连的发生可能会使那些因为肥胖、多囊卵巢综合征、慢性不排卵等已经有低妊娠率的患者更难妊娠。同时有学者^[6]认为因其可能通过引起宫内粘连或子宫内膜基底层破坏而对妊娠结局产生不利影响,在没有复发迹象的患者中不需要太过频繁的活检随访,有症状或复发迹象的患者才被推荐子宫病理活检评估。但 Mandato 等^[35]研究发现宫腔镜电切术可以切除病变内膜、病变周围的子宫内膜和病变下的浅表子宫肌层,这种方法切除病灶而不损伤邻近的子宫肌层,因此上覆的子宫内膜可以修复而不在切除部位形成瘢痕粘连。De Marzi 等^[2]在临床治疗过程中尚未发现宫腔镜电切术后有宫腔粘连发生,即使患者在随访中接受过不止一次宫腔镜检查或者相对大范围的宫腔镜电切术。但理论上切除后的子宫内膜缺陷在子宫内膜重建期间容易彼此粘附,因此操作者的手术技巧和采用的手术形式可能在防止随后形成宫腔粘连方面发挥重要作用。

3.3.2 宫腔镜术中内膜热损伤

理论上,宫腔镜电切术过程中用于治疗的技术,如果产生的热量过

高,扩散超出了范围,则可能引起子宫邻近的肠道及子宫内膜热损伤,可能影响子宫内膜厚度及其对激素的响应^[6,38]。但 Kogan 等^[38]对 41 名体外受精周期期间接受了宫腔镜手术的女性进行了回顾性研究,发现宫腔镜术中可能存在潜在的热损伤,但影响最大的是刮掉内膜造成的机械损伤,且临床治疗过程中发现,使用宫腔镜电切术虽然降低了子宫内膜的最大厚度,但增生性子宫内膜损伤可引起蜕膜化和分泌不同的细胞因子和生长因子,从而增加植入潜能,使通过体外受精最后的活胎生产率从 2.4% 增加到 12.2%。

3.3.3 宫腔镜术后感染

另一个需要特别关注的是宫腔镜操作后是否存在感染问题。阴道中有正常的细菌群,在用液体作为膨宫液时可能会使受创的子宫内膜表面粘附细菌,并且操作过程中宫腔镜的反复移动可能会使阴道和宫颈中的细菌进入宫腔内,都可能是患者出现感染的潜在风险。但 Pasquale 等^[26]通过对 42 934 名接受宫腔镜操作的患者研究后发现,患者感染发生率非常低(约为 0.06%),不建议宫腔镜检查或手术前常规预防使用抗生素。但若因盆腔粘连或子宫内膜异位致输卵管等管道受损,与膨宫有关的液体介质可能会保留在管道中,则可诱发或重新激活潜伏性感染,可能导致输卵管脓肿或盆腔炎等疾病。

3.3.4 其他并发症

虽然大多数文献报道中宫腔镜在年轻 EC 患者中使用是安全的,并发症很少或没有,但在进入宫内时,潜在的并发症是空气栓塞^[22],而宫腔镜电切术中,出血发生率大约是 0.25%,子宫穿孔发生率为 4%~13%,若发生穿孔则行腹腔镜检查及修补是必要的。

4 结 语

由于人类总体寿命的延长、女性生育年龄的推迟以及不恰当使用外源性雌激素等原因,近年 EC 发病率逐渐增高,并呈现年轻化趋势,年轻 EC 患者强烈的生育要求与标准手术治疗之间的矛盾,让现代医学越来越重视对保留生育功能治疗的探究。在进行保留生育功能治疗时 EC 患者需进行严格的筛选和密切的随访,NCCN 指南推荐宜加行遗传咨询和基因检测,因患有林奇综合征的女性患 EC 的风险更高(高达 60%),有明显 EC 和/或结直肠癌家族病史的患者尤其应行该检测。同时治疗前也需要管理 CA125 和糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1C),但临床发现 HbA1C 增高的患者更可能达

到 CR,可能与治疗中联合使用二甲双胍有关,因其可能对 EC 有预防或治疗作用^[39]。对于年轻 EC 患者,采用大剂量高效孕激素保育治疗已被证实是一种有效的治疗方案,但其复发率相对较高,而妊娠及活胎率低。不少研究发现宫腔镜电切术联合孕激素治疗比单纯使用孕激素治疗更有优势,但其存在的问题也在临床引起很大争议。

临床宫腔镜操作过程中膨宫压力通常在 70 ~ 100mmHg 不等,膨宫介质通常为液体,包括 1.5% 甘氨酸、5% 葡萄糖、生理盐水、甘露醇和山梨醇混合液等溶液,尚无明确统一标准,认为在宫腔镜操作过程中会增加 PC 阳性率的争议声不断。尽管越来越多的研究结果证实,当膨宫压力在 100mmHg 以下时,腹腔内不会有液体溢出,并不会影响 PC 阳性率,在控制膨宫压力的情况下,宫腔镜应是 EC 保育患者病情诊断、评估和随访的首选。但在宫腔镜操作时尽量降低膨宫压力、缩短操作时间、动作尽量轻柔是否就能降低 PC 阳性率以及操作带来的远期影响尚不能确定。宫腔粘连作为宫腔镜手术的主要长期并发症,尽管大部分临床研究报道中几乎不存在,但仍应引起足够重视,且宫腔粘连临床常用宫腔镜宫腔粘连分离术^[40],该处理方法是否会导致恶性循环值得思考。为了提高怀孕几率需要保留最大限度的正常子宫内膜,宫腔镜切除术不能切除正常部位太深,切除必须限于肉眼异常的子宫内膜,但这样是否会增加患者复发率尚不可知。

年轻 EC 女性通常预后良好,5 年和 10 年生存率分别可高达 99.2% 和 98%^[4]。因此,治疗的有效性不应局限于肿瘤学的结果,患者的生活质量问题和肿瘤学结果一样重要。生育能力是其最重要的生活质量问题之一。尽管近年来多数临床研究证实,宫腔镜术后联合药物治疗是年轻 EC 患者保留生育功能治疗的一种安全、可靠且新颖的替代方法,但需要明确的是,这种治疗方法的目的是延迟手术治疗以允许生育,而不是治愈疾病,且其存在的肿瘤细胞潜在种植转移风险及规范化问题仍是亟待解决的问题,未来仍需要多中心研究来进一步探究及规范。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学

术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine Neoplasms, Version . 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(2) : 170-199.
- [2] De Marzi P, Bergamini A, Luchini S, et al. Hysteroscopic resection in fertility-sparing surgery for atypical hyperplasia and endometrial cancer : safety and efficacy[J]. J Minims Invas Gynecol, 2015, 22(7) : 1178-1182.
- [3] Zhou R, Yang Y, Lu Q, et al. Prognostic factors of oncological and reproductive outcomes in fertility-sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low-grade endometrial cancer using oral progestin in Chinese patients. [J]. Gynecol Oncol, 2015, 139(3) : 424-428.
- [4] Laurelli G, Falcone F, Gallo MS, et al. Long-term oncologic and reproductive outcomes in young women with early endometrial cancer conservatively treated : A prospective study and literature update[J]. Int J Gynecol Cancer, 2016, 26(9) : 1650-1657.
- [5] 王登凤, 张国楠. 子宫内膜癌保留生育功能和内分泌功能的治疗探讨[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(1) : 12-16.
- [6] Park JY, Nam JH. Progestins in the fertility-sparing treatment and retreatment of patients with primary and recurrent endometrial cancer[J]. The Oncologist, 2015, 20(3) : 270-278.
- [7] Wei J, Zhang W, Feng L, et al. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia : A meta-analysis and systematic review[J]. Medicine, 2017, 96(37) : e8034.
- [8] 齐贡花. 早期子宫内膜癌与子宫内膜不典型增生患者保留生育功能治疗的回顾性研究及 Meta 分析[D]. 山东大学, 2018.
- [9] Corzo C, Santillan NB, Westin SN, et al. Updates on Conservative Management of Endometrial Cancer. [J]. J Minim Invas Gynecol, 2018, 25(2) : 308.
- [10] Falcone F, Laurelli G, Losito S, et al. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer[J]. J Gynecol Oncol, 2017, 28(1) : e2.
- [11] Wang Q, Guo Q, Gao S, et al. Fertility-conservation combined therapy with hysteroscopic resection and oral progesterone for local early stage endometrial carcinoma in young women. [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8) : 13804-13810.
- [12] Wang F, Yu A, Xu H, et al. Fertility preserved hysteroscopic approach for the treatment of stage Ia endometrioid carcinoma. [J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(9) : 1919-1925.
- [13] 李增军. 宫腔镜电切术联合激素治疗早期子宫内膜癌的效果及对患者生育功能的影响[J]. 河南医学研究, 2017, 26(15) : 2811-2812.
- [14] Zhang Q, Qi G, Kanis MJ, et al. Comparison among fertility-sparing therapies for well differentiate early-stage endometrial carcino-

- ma and complex atypical hyperplasia. [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (34) :57642-57653.
- [15] Mazzoni I, Corrado G, Masciullo V, et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation [J]. *FERTIL STERIL*, 2010, 93(4) :1286-1289.
- [16] Alonso S, Castellanos T, Lapuente F, et al. Hysteroscopic surgery for conservative management in endometrial cancer : a review of the literature. [J]. *Ecancer*, 2015, 9:505.
- [17] Giampaolino P, Ads S, Mollo A, et al. Hysteroscopic endometrial focal resection followed by levonorgestrel intrauterine device insertion as a fertility sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. A retrospective study [J]. *J Minim Invas Gynecol*, 2018, Doi :10.1016/j.jmig.2018.07.001.
- [18] 邓泽文, 赵伟琪, 曾玺, 等. 宫腔镜联合孕激素治疗年轻患者早期子宫内膜癌的疗效及预后分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(5) :366-369.
- [19] Tock S, Jadoul P, Squifflet JL, et al. Fertility sparing treatment in patients with early stage endometrial cancer, using a combination of surgery and GnRH agonist : A monocentric retrospective study and review of the literature [J]. *Front Med*, 2018, 5 :240.
- [20] Marton I, Vranes HS, Sparac V, et al. Two cases of successful pregnancies after hysteroscopic removal of endometrioid adenocarcinoma grade I, stage IA, in young women with Lynch syndrome [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2014, 15(15) :63-66.
- [21] 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.
- [22] Herendael BJV, Malvasi A, Zaami S, et al. Complications during hysteroscopy [M]. *Hysteroscopy*. 2018. 563-578.
- [23] 张海云, 边红侠, 冯艳霞. 早期子宫内膜癌患者的复发和生存状况研究 [J]. *海南医学*, 2016, 27(13) :2153-2156.
- [24] 张国楠. 子宫内膜癌淋巴结切除的“是非”之争 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2012, 25(4) :207-209.
- [25] Arendas K, Leyland NA. Re : Hysteroscopic resection in the management of early stage endometrial cancer : report of 2 cases and review of the literature [J]. *J Minim Invas Gynecol*, 2015, 22(1) :34-39.
- [26] Pasquale F, Luigi N, Luca M, et al. Prevalence of infections after in-office hysteroscopies in premenopausal and postmenopausal women [J]. *J Mini Invas Gynecol*, 2018, Doi: 10.1016/j.jmig.2018.06.021.
- [27] Dvornik A, Crnobrnja B, Zegura B, et al. Incidence of positive peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma after hysteroscopy vs. dilatation and curettage [J]. *Radiol Oncol*, 2016, 51 (1) :88-93.
- [28] Shiozaki T, Tabata T, Yamada T, et al. Does positive peritoneal cytology not affect the prognosis for stage I uterine endometrial cancer? [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(3) :549-555.
- [29] Wang Y. Fertility-preserving treatment in women with early endometrial cancer : the Chinese experience [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10(7) :6803-6813.
- [30] 陶美霞. 早期子宫内膜癌患者保留生育功能治疗的适应证和临床疗效 [J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(10) :73-75.
- [31] 陈琳, 陈思敬, 郑莹. 年轻子宫内膜癌患者保留生育功能治疗相关问题思考与探讨 [J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(7) :545-548.
- [32] Aumiphin J, Crochet P, Knight S, et al. Outcome and follow-up of patients with endometrial carcinoma diagnosed on operative hysteroscopic resection specimens [J]. *Anticancer Res*, 2017, 36(8) :4341-4345.
- [33] Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer : A review and current management strategies : Part I [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(2) :385-392.
- [34] Koskas M, Uzan J, Luton D, et al. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma : systematic review and meta-analysis [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(3) :785-794, e3.
- [35] Mandato VD, Palomba S, Nucera GS, et al. Hysteroscopic resection in fertility-sparing surgery for atypical hyperplasia and endometrial cancer : How important are intrauterine adhesions? [J]. *J Minim Invas Gynecol*, 2016, 23(3) :453-454.
- [36] De Marzi P, Bergamini A, Luchini S, et al. Reply to “Hysteroscopic resection in fertility-sparing surgery for atypical hyperplasia and endometrial cancer : How important are intrauterine adhesions?” [J]. *J Minim Invas Gynecol*, 2015, 22(7) :454-455.
- [37] 李娜, 赵霞. 宫腔镜下宫腔粘连分离术后综合治疗的临床应用研究 [J]. *农垦医学*, 2014, 31(2) :111-113.
- [38] Kogan L, Dior U, Chill HH, et al. Operative hysteroscopy for treatment of intrauterine pathologies does not interfere with later endometrial development in patients undergoing in vitro fertilization [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293(5) :1097-1100.
- [39] 余娅, 张国楠. 二甲双胍对子宫内膜癌的抗肿瘤作用及其对生存期的影响 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2016, 29(2) :128-131.
- [40] 何艳, 季菲, 马彩玲, 等. 宫腔镜下宫腔粘连电切术 68 例近期临床效果的观察 [J]. *现代妇产科进展*, 2014, 23(11) :898-899, 902.