孕激素在子宫内膜癌和非典型子宫内膜增生保留生育力中的应用

李俊懋，朱佳蕾，汤　静*
（复旦大学附属妇产科医院药剂科，上海 200090）

摘要：子宫内膜癌（endometrial cancer）和非典型子宫内膜增生（atypical endometrial hyperplasia）患者的发病逐渐年轻化，当前生育年龄又普遍延迟，使得这类患者对保留生育力的治疗产生重大需求。作为中国妇科第 2 大恶性肿瘤，其标准治疗是全子宫和双侧附件切除术，然而这会导致永久不孕。孕激素对早期子宫内膜癌和非典型子宫内膜增生治疗效果良好且不会破坏生育力。保育患者的筛选标准已有指南给出推荐。口服醋酸甲地孕酮（megestrolacetate）、醋酸甲羟孕酮（medroxyprogesterone acetate）是目前最常用的保育方案，左炔诺孕酮（levonorgestrel）宫内节育器作为局部孕激素疗法同样不可忽视。此外，孕激素药物与二甲双胍（metformin）、促性腺激素释放激素激动剂等药物的联合使用研究正在不断开展。面对现有治疗方案的局限性，积极寻找治疗及预后标志物，探索治疗新方法同样重要。

关键词：孕激素；子宫内膜癌；非典型子宫内膜增生；生育力保存
中图分类号：R714.8　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2024）02-0112-07
DOI：10.13683/j.wph.2024.02.002

Application of progesterone in preserving fertility in endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia

LI Junmin, ZHU Jialei, TANG Jing*
（*Department of Pharmacy, Obstetrics & Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200090, China*）

Abstract: The onset of endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia is gradually becoming younger, and the current childbearing age is generally delayed, which makes these patients have a great demand for fertility sparing treatment. As the second most common gynecological malignancy in China, the standard treatment is total hysterectomy and bilateral adnexectomy, which leads to permanent infertility. Progesterone is effective in the treatment of early-stage endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia without destroying fertility. Screening criteria for these patients have been recommended in guidelines. Oral megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate are the most commonly used fertility sparing treatments, levonorgestrel-releasing intrauterine devices, as a local progesterone therapy, can not be ignored. In addition, studies on the combination of progesterone drugs with metformin and gonadotropin releasing hormone agonist are being carried out. Facing the limitations of existing treatment options, it is equally important to actively search for therapeutic and prognostic markers, and explore new treatment methods.

Key words: progesterone; endometrial cancer; atypical endometrial hyperplasia; fertility sparing treatment

子宫内膜癌（endometrial cancer，EC）和非典型子宫内膜增生（atypical endometrial hyperplasia，AEH）是最常见的妇科疾病，发病率逐年上升，发病年龄也呈现年轻化趋势[1]。在中国，子宫内膜癌发病率为 10.28/10 万，死亡率为 1.9/10 万，位居女性生殖系统恶性肿瘤的第 2 位，其中 40 岁以下的年轻妇女占 5% ～ 10%[2]。目前，其标准治疗是切除包括全子宫和双侧附件在内的全面分期手术[3]，然而这将导致患者永久不孕。

大剂量孕激素全身治疗，即口服醋酸甲地

收稿日期：2023-08-21
作者简介：李俊懋，博士研究生，研究方向：妇产科临床药学。
通信作者：汤静，主任药师，研究方向：妇产科临床药学。
基金项目：2019年度上海市卫生健康委员会卫生行业研究专项面上项目（201940153）

孕酮（megestrol acetate，MA）、醋酸甲羟孕酮（medroxyprogesterone acetate，MPA）已成为 EC 和 AEH 患者保留生育功能的首选治疗方案[4]，左炔诺孕酮宫内节育器（levonorgestrel-releasing intrauterine devices，LNG-IUD）局部孕激素治疗也是《美国国立综合癌症网络临床实践指南：子宫肿瘤》[5] 推荐的重要方案，此外还包括促性腺激素释放激素激动剂（gonadotropin releasing hormone agonist，GnRHa）、二甲双胍（metformin）、宫腔镜经宫颈管子宫内膜切除术（以下简称“宫腔镜切除术”）、芳香酶抑制剂（aromatase inhibitors，AIs）以及不同方案联合应用等治疗手段[6]。相关临床研究主要终点的评估包括不同方案下的完全缓解率（complete response rate，CRR）、复发率、妊娠率、活产率，以及子宫内膜厚度、多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）、肥胖及胰岛素抵抗等危险因素对治疗和预后结局的影响[7]。治疗方案选择的复杂性、预期结局的不确定性、生育风险的考量及临床研究数据的相对匮乏，使得学界格外关注 EC 和 AEH 患者的生育力保存治疗。

本文将介绍 EC 和 AEH 保育患者的选择，概述基于临床研究和回顾性研究的保育疗效证据，整理正在进行的临床研究，并总结疾病治疗及预后相关指标和标志物。

1 EC 和 AEH 保育患者的选择

2023 年版《美国国立综合癌症网络临床实践指南：子宫肿瘤》[5] 指出 EC 和 AEH 保育患者需满足以下标准：经扩张和刮宫确认分化良好（G1）的子宫内膜样腺癌；磁共振成像（首选）或经阴道超声检查发现疾病仅限于子宫内膜；影像学检查无可疑或转移性疾病；无药物治疗禁忌证或妊娠；患者被告知并了解保留生育能力选择不是 EC 治疗的标准护理。《国际妇产科联盟 2023 子宫内膜癌分期》[8] 将 IA1 期定义为仅限于息肉或局限于子宫内膜的非侵袭性组织学类型，单独定义 IA1 的主要目的是界定 EC 保育治疗的适应证。欧洲妇科肿瘤学会、欧洲放射治疗与肿瘤学会以及欧洲病理学会基于循证证据为保育患者提供 48 条建议[9]，对年龄限制、健康状况、肥胖、林奇综合征（Lynch syndrome）、雌孕激素受体状态及分子分型等给出具体建议。《子宫内膜癌保留生育功能多学科诊疗中国专家共识》[10] 对 EC 浅表肌层浸润、子宫内膜样癌 G2 及合并早期低级别卵巢内膜样癌的患者，经专家组严格评估和检测后，可尝试保育治疗。

2 EC 和 AEH 保育患者的治疗

2.1 口服孕激素与 LNG-IUD

口服孕激素（MA、MPA）和以 LNG-IUD 为代表的局部孕激素治疗作为 EC 和 AEH 保育方案已在众多的研究中得到证实和应用。Xu 等[11] 比较使用 LNG-IUD 联合或不联合 MA 与单独使用 MA 对 AEH 患者生育力保留治疗的效果。这项前瞻性、开放标签、随机对照Ⅱ期试验共有 180 例患者被随机分配到 3 个组，主要终点是 16 周完全缓解（complete response，CR）。与单独使用 MA（19.2%）相比，LNG-IUD（35.0%）或 LNG-IUD ＋ MA（29.4%）并未显著改善治疗效果。另一项研究显示，MA 和 MA ＋ LNG-IUD 的 16 周 CR 无显著差异（19.2% *vs* 25.0%），32 周 CR 相当（57.1% *vs* 61.5%），复发率或妊娠率同样无显著差异[12]。Lee 等[13] 研究发现，72.2% 的患者在经过 MA/MPA 联合或不联合 LNG-IUD 治疗后获得 CR，中位缓解时间为 10 个月，妊娠率达 46.7%，仅 16.6% 的患者出现疾病进展。Roh 等[14] 研究证明，MA/MPA/LNG-IUD 可获得 72.1% 的 CR，平均缓解时间 4.2 个月。另有 2 项回顾性研究同样表明，口服孕激素和 LND-IUD 都展现出良好且相当的治疗效果[15—16]。Satoshi 等[17] 研究 MPA 治疗和再治疗对 EC 和 AEH 的疗效，初始治疗 EC 和 AEH 的 CR 分别为 89% 及 93%，EC 和 AEH 的复发率为 88% 及 50%；随后 MPA 重新治疗 EC 的 CR 为 100%，AEH 的 CR 为 92%，表明 MPA 可有效治疗甚至治愈 EC 和 AEH，提供保留生育能力的选择。

1 项 meta 分析研究涉及 377 例患者、5 项随机

对照试验，LNG-IUD 治疗显示出比 MPA 更高的缓解率，相对危险度（relative risk，RR）为 1.41[18]。另 1 项涉及 766 例患者、7 项随机对照试验的分析显示，与口服孕激素相比，LNG-IUD 在治疗 3、6、12 及 24 个月后取得更好的疗效，比值比（odds ratio，OR）分别为 2.30、3.16、5.73 及 7.36（$P < 0.05$）[19]。亚组分析表明，LNG-IUD 对非典型单纯性和复杂性子宫内膜增生均有效；此外，与口服孕激素相比，使用 LNG-IUD 可显著减少子宫切除术。

各种治疗手段的安全性同样得到关注。Xu 等[11]研究发现，与 MA 组相比，LNG-IUD 组的不良反应（体质量增加、夜尿增多、盗汗、失眠及面部浮肿）较少发生。然而，另 1 项研究显示，MA ＋ LNG-IUD 组比 MA 组表现出更多的阴道出血（46.4% *vs* 16.1%）[12]。Maki 等[20]调查高剂量 MPA 治疗 EC 和 AEH 后的产科结局，发现与对照组相比，MPA 组植入性胎盘的发生率更高（15.7% *vs* 0%，$P = 0.005\ 8$），但其未考虑扩张和刮宫手术频率对妊娠结局的影响。有研究分析 1 657 例患者、13 项随机对照试验，发现使用 LNG-IUD 在短期（最长 6 个月）和长期（最长 2 年）内，可能较非宫腔内孕酮类药物能更有效地逆转子宫内膜增生，且 LNG-IUD 可能与更少的子宫切除、更少的因激素相关不良反应导致的治疗中断、更多的出血或斑点，以及更少的恶心有关[21]。

2.2 其他辅助治疗

二甲双胍与孕激素联合应用可有效治疗寻求保留生育能力的 EC 和 AEH 患者。Yuan 等[22]调查二甲双胍联合 MPA 对寻求保留生育能力的早期 EC 患者的治疗效果，120 例患者被随机分为 2 组，实验组用二甲双胍＋ MPA，对照组单用 MPA，结果显示，与对照组（分别为 53.3% 和 78.3%）相比，二甲双胍组的客观有效率（71.7%）和疾病控制率（90.0%）更高，妊娠率（81.7%）也更高；二甲双胍组的体质量指数（body mass index，BMI）显著下降，同时，该组的血清血管内皮生长因子、血管紧张素 II、糖类抗原 125 及糖类抗原 19-9 水平明显低于对照组。文献[23]报道，与单独使用 MA 相比，联合治疗可带来更高的早期 CR（34.3% *vs* 20.7%，OR ＝ 2.0），特别是在 AEH 患者、非肥胖患者及胰岛素敏感人群（OR 分别为 2.56、3.28 及 3.04）中。由 Mitsuhashi 等[24]进行的 FELICIA 试验旨在确定二甲双胍补充 MPA 治疗 EC 和 AEH 的最佳剂量，主要终点是 3 年无复发生存率，相关结果还未发布，但将为二甲双胍更好应用于保育患者提供帮助。1 项对 63 例患者的回顾性研究显示，经 MPA 联合二甲双胍治疗，60%、84%、90% 及 97% 的患者在 6、9、12 及 18 个月内达到 CR，在长达 115 个月的随访期间，仅 13.1% 的患者出现复发，5 年无复发生存率为 84.8%，总体妊娠率和活产率分别为 61% 和 45%，表现出良好的疗效[25]。Jing 等[26]重点评估宫腔镜刮宫术后 MA 联合二甲双胍作为保育治疗 EC 和 AEH 的有效性，纳入的 79 例患者中，有 96.2% 获得 CR，达到 CR 的中位时间为 3.6 个月；34.2% 的患者出现复发，治疗时间越长（≥ 9 个月），复发率越低；复发并接受孕激素再治疗的患者中有 93.3% 再次达到 CR，并有 29 例患者达到活产。以上研究表明，MA 联合二甲双胍可以实现快速、安全的 CR，延长巩固治疗有助于降低 EC 和 AEH 的复发率，将其应用于复发再治疗同样是有效的。

1 项包含 446 例患者、23 项的 meta 分析报道 3 种治疗方法的 CRR、复发率、妊娠率及活产率，口服孕激素分别为 82%、38%、70% 及 63%，以宫腔镜切除术为基础、联合孕激素或 LNG-IUD 或 GnRHa 方案分别为 95%、16%、84% 及 72%，LNG-IUD 单用、LNG-IUD 联合孕激素或 GnRHa 使用组分别为 69%、30%、48% 及 36%[27]，这些方法对于年龄≤ 40 岁的早期 EC 患者是安全、有效的。1 项涉及 49 例 AEH 患者和 36 例 EC 患者的研究表明，与单独使用孕激素治疗相比，宫腔镜切除术和口服孕激素治疗的组合达到 CR 的治疗时间较短且复发时间较长[28]，为患者的保育联合方法提供强有力的证据。此外，宫腔镜切除术是治疗 LNG-IUD 使用者

子宫内膜息肉和黏膜下平滑肌瘤症状的可行方法[29]。Wu 等[30]研究评估腹腔镜子宫腺肌瘤切除术联用 LNG-IUD 治疗子宫腺肌瘤和改善子宫内膜容受性的有效性，试验组接受手术＋GnRHa ＋ LNG-IUD 治疗，对照组接受手术＋ GnRHa 治疗，发现联用 LNG-IUD 后有更好的疗效，试验组子宫内膜 CpG 位点数量［(5.6±1.7) *vs* (3.9±1.3)］、白血病抑制因子 mRNA 水平［(0.8±0.2) *vs* (1.0±0.2)］较对照组明显改善。

2.3 正在进行的临床研究

表 1 概括正在开展的 EC 和 AEH 患者保育治疗临床研究，对研究设计、治疗方案及主要结局指标等做简要总结。数据来源自临床试验注册网站(https://www.clinicaltrials.gov/)，检索时间截止为 2023 年 8 月 16 日。检索词包括 megestrol acetate，medroxyprogesterone acetate，levonorgestrel-releasing intrauterine devices，gonadotropin releasing hormone agonist，metformin，fertility sparing treatment，conservative management。

目前孕激素类药物在 EC 患者中的应用已不局限于 G1 期的保育治疗，其应用范围正在不断探索，如 NCT05651282 旨在评估 MPA 预防和降低 EC 发病率风险评估和筛查的可行性及可接受性；NCT05332483 旨在了解 EC(G2) 患者术前服用 MA 的缓解率。孕激素联合选择性雌激素受体调节剂、孕激素受体拮抗剂、CDK4/6 抑制剂或 AIs 等药物，对晚期、持续性、复发性或难治性 EC 疗效的临床研究也有众多开展，包括 NCT02228681、NCT04719273、NCT05538897、NCT03621904、NCT01273168、NCT05454358、NCT03675893、NCT04393285、NCT05705505、NCT04486352、NCT01068249、NCT01797523、NCT05712941、NCT04469764、NCT03909152、NCT03300557 及 NCT03008408 等。这些研究结果将为孕激素药物适应证的拓展提供有力支持。

2.4 治疗和预后指标及标志物

Lee 等[13]研究表明，38.5% 接受 MA/MPA 联

表 1 进行中的 EC 和 AEH 保育治疗临床研究

Table 1 Ongoing clinical study of EC and AEH fertility sparing treatment

临床研究登记号	开始时间	设计	人数	疾病	治疗方式	主要结局指标
NCT05675787	2023-01	2阶段，随机，开放标签	82	EC(G1)/AEH	MPA＋阿托伐他汀(atorvastatin)，MPA	4个月病理累计完全缓解率
NCT05316935	2022-07	2、3阶段，非随机，开放标签	118	EC(G1)/AEH	GnRHa＋AIs，达因-35＋二甲双胍	28周完全缓解率
NCT05316467	2022-05	2、3阶段，非随机，开放标签	89	EC(G1)	MA＋减重(超重组与肥胖组)	28周完全缓解率
NCT05247268	2022-03	2阶段，随机，开放标签	104	EC(G1)	GnRHa＋AIs，MA，MPA	16周完全缓解率
NCT04576104	2021-09	2阶段，随机，开放标签	50	EC(G1)/AEH	MA＋二甲双胍，MA	术后42天ki67阳性细胞百分比
NCT04792749	2021-06	3阶段，非随机，开放标签	77	EC(G1)	MPA＋IUD＋二甲双胍，MPA＋IUD	3、6、9、12个月缓解率
NCT04491643	2020-09	2阶段，开放标签	48	EC(G1)	MA＋瑞舒伐他汀(rosuvastatin)	16周完全缓解率
NCT04008563	2020-08	随机，开放标签	36	EC(G1)/AEH	IUD＋减重，IUD	招募率
NCT03463252	2018-04	2、3阶段，随机，开放标签	224	EC(G1)/AEH	MPA＋IUD，GnRHa＋IUD，MPA，IUD	6～12个月病理缓解率、7～144个月妊娠率、16～144个月活产率
NCT02397083	2015-09	2阶段，随机，开放标签	270	EC(G1)/AEH	IUD＋依维莫司(everolimus)，IUD	3、6个月缓解率
NCT02035787	2014-02	开放标签	30	EC(G1)/AEH	二甲双胍＋IUD	6个月缓解率
NCT01686126	2012-12	2阶段，随机，开放标签	165	EC(G1)	IUD＋二甲双胍，IUD＋减重，IUD	6个月完全缓解率
NCT00788671	2008-11	2阶段，开放标签	69	EC(G1)/AEH	IUD	1年缓解率

合或不联合 LNG-IUD 保育治疗的患者出现复发，保育治疗前肿瘤直径≥ 2 cm 与进展性疾病的风险较高相关；Roh 等[14] 同样发现较小的子宫内膜厚度与激素治疗的更有利反应相关。研究表明，口服孕激素尤其是 MA 治疗时可能会加剧 EC 和 AEH 年轻患者（中位年龄 32 岁）的体质量增加，而使用 LNG-IUD 可能会减少其体质量增加[31]。LNG-IUD 治疗的益处对于Ⅲ级肥胖（BMI ≥ 35 kg/m^2）的女性尤其显著[15]。1 项 meta 分析[18] 表明，在非肥胖（BMI ＜ 30 kg/m^2）女性和肥胖（BMI ≥ 30 kg/m^2）女性中，LNG-IUD 治疗的缓解率均高于 MA，但对非肥胖女性更为显著。Yang 等[23] 研究发现，MA 联用二甲双胍治疗在 BMI ＜ 28 kg/m^2 人群（51.4% *vs* 24.3%，OR ＝ 3.28）和胰岛素敏感人群（54.8% *vs* 28.6%，OR ＝ 3.04）中表现出更好的疗效。有研究表明，MPA 联用二甲双胍、LNG-IUD 联用二甲双胍对于 BMI ≥ 25 kg/m^2 的患者可能疗效更佳，有着更好的预后（OR ＝ 0.19，*P* ＝ 0.009）和更高的 CR（54.8% *vs* 28.6%）[25,32]。Wei 等[33] 研究指出 BMI ＜ 30 kg/m^2 的 45 岁以下患者接受基于 LNG-IUD 的方案治疗后，在超过 24 个月的中位随访中获得 84.6% 的较高 CRR。1 项纳入 1 009 例患者的研究显示，BMI ≥ 25 kg/m^2、PCOS 患者的 EC 复发风险显著增加，OR 分别为 2.5（*P* ＝ 0.000 6）、3.4（*P* ＝ 0.034 4）[34]。以上研究均强调体质量控制在优化临床管理中的重要性。

1 项研究显示，有 PCOS 病史与患者未能达到 CR 相关，并指出持续的孕激素治疗对持续性 EC 有效[35]。除肥胖、PCOS 外，有研究还强调 EC 分子分型（*POLE* 突变型、微卫星不稳定型、低拷贝数型及高拷贝数型）在风险因素分析中的重要作用[36]。Okamura 等[37] 指出有 PCOS 病史者若 BMI 和胰岛素抵抗较高，则 MPA 对其效果较差，且这些患者的病情也较晚期，更有可能接受子宫切除术，并强调早期诊断和干预对患有 PCOS 相关 EC 和 AEH 的年轻女性保留生育能力的重要性。以上研究提示较大的子宫内膜厚度、PCOS、肥胖及胰岛素抵抗等可能是 EC 和 AEH 患者治疗效果和预后较差的提示指标。

众多标志物的研究也在不断发展。Behrouzi 等[38] 发现基线血清人附睾蛋白 4 水平可独立预测患者对 LNG-IUD 治疗的反应，有应答者的基线血清人附睾蛋白 4 水平显著低于无应答者。Li 等[39] 指出，人精子相关抗原 9 或能作为区分 AEH 与 EC（G1）并预测对孕激素治疗反应的潜在预后标志物。Dore 等[40] 的研究凸显 *KLF4* 和 *SATB2* 作为指导早期 EC LNG-IUD 治疗的生物标志物的潜力。Peng 等[41] 强调 EC 亚型——P53 突变型和错配修复缺陷型突变等分子标记在预测生育不良结果和孕激素抵抗方面的重要性。Wang 等[42] 强调 CD163 和巨噬细胞是导致 AEH 和 EC 患者孕激素不敏感和保留生育治疗效果不乐观的因素。Yunokawa 等[43] 发现较高的孕酮受体 Allred 评分和较低的 ki67 标记指数与 MPA 长期有效相关。Xu 等[44] 研究发现，子宫内膜源性间充质干细胞（endometrium-derived mesenchymal stem cells，eMSCs）治疗联用 MPA 可有效抑制 EC 进展，表明 eMSCs 有可能成为寻求保留生育能力的年轻 EC 患者的新治疗策略。Zhang 等[45] 研究表明，*ADCK3* 是 EC 细胞响应 MPA 的关键调节因子，提出 1 种通过激活 p53-ADCK3 轴来增强 MPA 诱导的细胞死亡以改善 EC 保育治疗效果的潜在策略。

3 总结与展望

已有大量文献和临床研究表明，口服 MA、MPA 或 LNG-IUD 等孕激素治疗方案是想要保留生育功能的 EC 和 AEH 患者的推荐治疗方案，且各方数据总体较为一致。关于 EC 和 AEH 保育患者的筛选，相关指南已给出较明确的推荐，后续期待有更多标志物研究成果能为患者不同治疗方案的最优选择提供指导，而诸多正在进行的临床研究或能为这些保育患者提供更为安全、有效的指导建议。同时也需注意，口服 MA 或 MPA 采用的剂量和治疗时间各不相同[46]，何种方案最为有效，面对孕激素耐药、难治性或复发性患者该如何选择联合治疗方案问题，

需进行更大规模的临床研究和基础实验以提供更规范、有效的证据支撑。

参考文献：

[1] Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, *et al*. Endometrial cancer[J]. Lancet, 2022, 399(10333): 1412-1428.

[2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会 . 子宫内膜癌诊断与治疗指南（2021 年版）[J]. 中国癌症杂志 , 2021, 31(6): 501-512.

[3] Uccella S, Zorzato PC, Dababou S, *et al*. Conservative management of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer in childbearing age women[J]. Medicina(Kaunas), 2022, 58(9): 1256.

[4] 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.

[5] Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, *et al*. Uterine neoplasms, version 1.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(2): 181-209.

[6] Ronsini C, Mosca L, Iavarone I, *et al*. Oncological outcomes in fertility-sparing treatment in stage IA-G2 endometrial cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 965029.

[7] Fernandez-Montoli ME, Sabadell J, Contreras-Perez NA. Fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a cochrane systematic review protocol[J]. Adv Ther, 2021, 38(5): 2717-2731.

[8] Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, *et al*. FIGO staging of endometrial cancer: 2023[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2023, 162(2): 383-394.

[9] Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, *et al*. ESGO/ESHRE/ESGE guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma[J]. Hum Reprod Open, 2023, 2023(1): hoac057.

[10] 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.

[11] Xu Z, Yang B, Shan W, *et al*. Comparison of the effect of levonorgestrel-intrauterine system with or without oral megestrol acetate on fertility-preserving treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia: a prospective, open-label, randomized controlled phase Ⅱ study[J]. Gynecol Oncol, 2023, 174: 133-141.

[12] Xu Z, Yang B, Guan J, *et al*. Comparison of the effect of oral megestrol acetate with or without levonorgestrel-intrauterine system on fertility-preserving treatment in patients with early-stage endometrial cancer: a prospective, open-label, randomized controlled phase Ⅱ trial(ClinicalTrials.gov NCT03241914)[J]. J Gynecol Oncol, 2023, 34(1): e32.

[13] Lee AJ, Yang EJ, Kim NK, *et al*. Fertility-sparing hormonal treatment in patients with stage Ⅰ endometrial cancer of grade 2 without myometrial invasion and grade 1—2 with superficial myometrial invasion: gynecologic oncology research investigators collaboration study(GORILLA-2001)[J]. Gynecol Oncol, 2023, 174: 106-113.

[14] Roh HJ, Yoon HJ, Jeong DH, *et al*. Prognostic factors of oncologic outcomes after fertility-preservative management with progestin in early-stage of endometrial cancer[J]. J Res Med Sci, 2021, 26: 48.

[15] Mandelbaum RS, Ciccone MA, Nusbaum DJ, *et al*. Progestin therapy for obese women with complex atypical hyperplasia: levonorgestrel-releasing intrauterine device *vs* systemic therapy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2020, 223(1): 103.e1-103.e13.

[16] Marnach ML, Butler KA, Henry MR, *et al*. Oral progestogens versus levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of endometrial intraepithelial neoplasia[J]. J Womens Health(Larchmt), 2017, 26(4): 368-373.

[17] Tamauchi S, Kajiyama H, Utsumi F, *et al*. Efficacy of medroxyprogesterone acetate treatment and retreatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(1): 151-156.

[18] Yuk JS, Song JY, Lee JH, *et al*. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems versus oral cyclic medroxyprogesterone acetate in endometrial hyperplasia therapy: a meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(5): 1322-1329.

[19] Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system *vs* oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(4): 469-478.

[20] Oishi M, Kasuga Y, Fukuma Y, *et al*. Obstetric outcomes after medroxyprogesterone acetate treatment for early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia: a single hospital-based study[J]. Int J Clin Oncol, 2023, 28(4):

587-591.

[21] Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 9(9): CD012658.

[22] Yuan F, Hu Y, Han X, *et al*. Metformin in combination with progesterone improves the pregnancy rate for patients with early endometrial cancer[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 1961016.

[23] Yang BY, Gulinazi 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.

[24] Mitsuhashi A, Kawasaki Y, Hori M, *et al*. Medroxyprogesterone acetate plus metformin for fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: trial protocol for a prospective, randomised, open, blinded-endpoint design, dose-response trial (FELICIA trial)[J]. Br Med J Open, 2020, 10(2): e035416.

[25] Mitsuhashi A, Habu Y, Kobayashi T, *et al*. Long-term outcomes of progestin plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients[J]. J Gynecol Oncol, 2019, 30(6): e90.

[26] Jing CY, Li SN, Shan BE, *et al*. Hysteroscopic curettage followed by megestrol acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for women with atypical endometrial hyperplasia or well-differentiated endometrioid endometrial carcinoma[J]. Clin Med Insights Oncol, 2022, 16: 11795549221110522.

[27] Zhao XL, Du ZQ, Zhang X, *et al*. Fertility-preserving treatment in patients with early-stage endometrial cancer: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine(Baltimore), 2021, 100(48): e27961.

[28] Masciullo V, Trivellizzi N, Zannoni G, *et al*. Prognostic impact of hysteroscopic resection of endometrial atypical hyperplasia-endometrioid intraepithelial neoplasia and early-stage cancer in combination with megestrol acetate[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224(4): 408-410.

[29] Kuzel D, Lisa Z, Fanta M, *et al*. Hysteroscopic management of endometrial polyps and submucous leiomyomas in women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2022, 31(4): 615-619.

[30] Wu Q, Lian Y, Chen L, *et al*. Alleviation of symptoms and improvement of endometrial receptivity following laparoscopic adenomyoma excision and secondary therapy with the levonorgestrel-releasing intrauterine system[J]. Reprod Sci, 2020, 27(6): 1259-1265.

[31] Cholakian D, Hacker K, Fader AN, *et al*. Effect of oral versus intrauterine progestins on weight in women undergoing fertility preserving therapy for complex atypical hyperplasia or endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2016, 140(2): 234-238.

[32] Matsuo K, Mandelbaum RS, Ciccone M, *et al*. Route-specific association of progestin therapy and concurrent metformin use in obese women with complex atypical hyperplasia[J]. Int J Gynecol Cancer, 2020, 30(9): 1331-1339.

[33] Wei H, Pan N, Zhang W, *et al*. Levonorgestrel-releasing intrauterine system-based therapies for early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Gynecol Oncol, 2023, 34(2): e36.

[34] Li M, 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 Manag Res, 2019, 11: 4005-4021.

[35] Cho A, Lee S W, Park JY, *et al*. Continued medical treatment for persistent early endometrial cancer in young women[J]. Gynecol Oncol, 2021, 160(2): 413-417.

[36] Markowska A, Chudecka-Głaz A, Pityński K, *et al*. Endometrial cancer management in young women[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(8): 1922.

[37] Okamura Y, Saito F, Takaishi K, *et al*. Polycystic ovary syndrome: early diagnosis and intervention are necessary for fertility preservation in young women with endometrial cancer under 35 years of age[J]. Reprod Med Biol, 2017, 16(1): 67-71.

[38] Behrouzi R, Ryan NAJ, Barr CE, *et al*. Baseline serum HE4 but not tissue HE4 expression predicts response to the levonorgestrel-releasing intrauterine system in atypical hyperplasia and early stage endometrial cancer[J]. Cancers(Basel), 2020, 12(2): 276.

[39] Li C, Bai Y, Yan L, *et al*. SPAG9 may be a potential prognostic marker of endometrial hyperplasia and grade 1 endometrioid adenocarcinoma treated with progestin[J]. Gynecol Obstet Invest, 2016, 81(3): 267-274.

(下转第 132 页)

[8] Bohm R, Hocker J, Cascorbi I, *et al*. OpenVigil – free eyeballs on AERS pharmacovigilance data[J]. Nat Biotechnol, 2012, 30(2): 137-138.

[9] Tieu C, Breder CD. A critical evaluation of safety signal analysis using algodtllmic standardised MedDRA queries[J]. Drug Saf, 2018, 41(12): 1375-1385.

[10] Seabroke S, Candore G, Juhlin K, *et al*. Performance of stratified and subgrouped disproportionality analyses in spontaneous databases[J]. Drug Saf, 2016, 39(4): 355-364.

[11] 陈琪莹, 李毅敏, 陈文发. 基于FAERS对沙库巴曲缬沙坦不良反应的分析研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(3): 264-268.

[12] 兰茜, 王胜锋, 翟所迪, 等. 采用报告比值比法挖掘非甾体抗炎药相关肝损伤信号[J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(3): 143-146.

[13] Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C, *et al*. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 108(1): 21-25.

[14] 周维维. 高剂量地诺孕素治疗子宫内膜异位症的疗效及安全性评价[J]. 山东医药, 2013, 53(44): 66-68.

[15] Osuga Y, Watanabe M, Hagino A. Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(9): 1441-1448.

[16] 邓惠文, 曹丽, 苏园园. 地诺孕素对子宫腺肌病疗效的临床研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(3): 329-331.

[17] 汪期明, 傅雪雯, 朱珏. 地诺孕素治疗子宫腺肌病疗效分析及安全性评估[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(1): 105-107.

[18] 杨洋, 祝伟伟, 李康琪, 等. 基于FAERS数据库雷珠单抗注射液不良反应信号挖掘[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(12): 1244-1248.

[19] 蒋王艳, 刘少华, 郭洁茹, 等. 基于美国FAERS数据库的司美格鲁肽不良事件信号挖掘[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(3): 167-172.

(编辑：沈佳婕)

(上接第118页)

[40] Dore M, Filoche S, Danielson K, *et al*. Characterisation of levonorgestrel-resistant endometrial cancer cells[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 7871-7884.

[41] Peng H, Jiang J, Li X. Endometrial cancer following levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion in young women with atypical hyperplasia: two case reports and literature review[J]. Reprod Sci, 2022, 29(11): 3278-3284.

[42] Wang L, Lyu Q, Wu P, *et al*. RNA-seq and ATAC-seq analysis of CD163 $^{+}$ macrophage-induced progestin-insensitive endometrial cancer cells[J]. Cancer Med, 2023, 12(5): 5964-5978.

[43] Yunokawa M, Yoshida H, Watanabe R, *et al*. Allred score is a promising predictor of prognosis and medroxyprogesterone acetate efficacy in patients with endometrial cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 80(1): 127-134.

[44] Xu Y, Hu J, Lyu Q, *et al*. Endometrium-derived mesenchymal stem cells suppress progression of endometrial cancer via the DKK1-Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 159.

[45] Zhang Z, Zhang M, Zhou J, *et al*. Genome-wide CRISPR screening reveals ADCK3 as a key regulator in sensitizing endometrial carcinoma cells to MPA therapy[J]. Br J Cancer, 2023, 129(4): 601-611.

[46] Garzon S, Uccella S, Zorzato P C, *et al*. Fertility-sparing management for endometrial cancer: review of the literature[J]. Minerva Med, 2021, 112(1): 55-69.

(编辑：刘玲玲)