



Konu Yazarı

Doç. Dr. Ateş KARATEKE
Op. Dr. Çetin ÇAM

Yazışma adresi

Zeynep Kamil
Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Kliniği
İSTANBUL

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE
FERTİLİTE KORUYUCU
YAKLAŞIM**

Endometrium kanserlerinin % 3 ila 5 'i , 40 yaşın altında gözlenir^(1,2). Bu olguların çoğunluğu nullipardır ve obesite , adet düzensizliği, kronik anovulasyon , polikistik over ve infertilite tabloları ile karşımıza çıkarlar⁽³⁾. Genel olarak, genç hastalarda gözlenen endometrium kanseri daha iyi diferansiyedir, histolojik tipi daha iyidir, myometrial invazyon sık gözlenmez ve ekstrasuterin yayılım nadirdir^(1,3).

Ancak bu gruptaki hastaların önemli bir alt grubunda fertilitte potansiyelinin korunmasına büyük önem veren hastalar bulunmakta ve tedavide bir çıkmaza neden olmaktadır⁽³⁾. Çünkü erken evre endometrium karsinomunda total abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi, cerrahi evreleme ve lokal nüks riski yüksek olanlarda adjuvan radyoterapiden oluşan standart yaklaşım⁽⁴⁾, her türlü fertilitte potansiyelini yok eder⁽³⁾.

Erken evre ve düşük grade'li endometrial karsinom tanısı konmuş ve fertilitte potansiyellerinin korunması için motive olmuş bazı genç hastalarda , özellikle progesterinlerden oluşan başarılı fertilitte koruyucu tedavi yaklaşımları küçük seriler halinde veya olgu sunumu olarak bildirilmiştir^(3,5,6,7, 8,9,10).

Hangi olgularda fertilitte koruyucu yaklaşım uygulanabilir?

Endometrium kanserli hangi hastanın fertilitte koruyucu tedaviye uygun olduğunu belirleyecek optimal bir metot bulunmamaktadır⁽¹¹⁾. Myometrial invazyonun olmadığı veya minimal olduğu Grade 1 endometrioid kanserlerin prognozu iyi olduğu için bu gruptaki hastalar daha uygun gözükmektedirler⁽³⁾. Evre 1a'dan daha ileri veya diferansiasyonun daha kötü olduğu daha yüksek Grade'e sahip tümörlerde konzervatif tedavinin riskleri bilinmemektedir ve kontrendike olabilir⁽¹¹⁾.

40 yaş ve altında endometrium kanseri olan hastalarda vücut kitle indeksi (body-mass index, BMI) önemli bir rol oynamaktadır. 95 olgunun retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada vücut kitle indeksi 30 'un üzerinde olanların kanserlerinin % 80'inin Evre 1 ve % 63'ünün Grade1 olduğu bulunmuş, indeksi 25'in altında olan hastalarda ise hastalığın daha ileri evrelerde olduğu ve histolojilerinin daha yüksek riskli özellikte olduğu gözlenmiştir. Berrak hücreli veya seröz papiller histolojisi olan 4 hastanın tümünde de vücut kitle indeksi 25'in altında bulunmuştur⁽¹²⁾. Bu nedenle hasta seçiminde vücut kitle indeksinin dikkate alınması önem taşıyabilir.

Genç hastalarda gözlenen endometrium kanserlerinde karşılaşılan diğer bir problem ise , endometriumdaki

patolojiye eşlik eden over neoplazisidir. 45 yaşın üstünde overlerde de primer bir malign sürecin aynı anda görülme oranı % 4,6 iken , 45 yaşın altında bu oran % 11'e çıkmaktadır⁽¹³⁾. Bu bulgu da hasta seçiminde son derece dikkatli olunmasının altını çizmekte ve tedavinin riskleri açısından ayrı bir önem taşımaktadır.

Endometrial karsinomda progesteron reseptörü varlığı ile progesterinlere cevap arasında ilişki olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Progesteron reseptörü (+) ise progesterinlere cevabın % 60 düzeyinde olduğu , progesteron reseptörü (-) ise cevabın % 18.8'e düştüğü bildirilmiştir⁽¹⁵⁾.

Progesteron reseptörü taze veya donmuş dokuda uygun yöntemlerle gösterilebilir⁽¹⁶⁾ ve hasta seçiminde rol oynayabilir.

CA-125 düzeyinin paraaortik lenf nodu metastazı açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmesine rağmen⁽¹⁷⁾ üreme çağındaki bir kadında kansere bağlı olmayan birçok benign hastalıklarda da artış göstermesi, bir belirteç olarak kullanılmasını sınırlamaktadır⁽¹⁸⁾. Bununla birlikte normal bir CA 125 düzeyi, konzervatif tedavi lehine yorumlanabilir.

Tablo I 'de fertilitte koruyucu tedavi için seçilme kriterleri özetlenmiştir.

Tablo I: Fertilitte koruyucu tedavi için seçilme kriterleri.

Olgu
• Yaklaşımın riskleri açısından bilgilendirilmiş
• 40 yaşın altında
• Nullipar
• Fertilitte isteği olan
Tümör
• Endometrioid tip
• Grade 1
• Myometrial invazyon yok
• Ekstrasuterin yayılım yok
Yardımcı Belirteçler
• Progesteron reseptörü varlığı
• Vücut kitle indeksi
• Normal CA 125 düzeyi (?)

Fertilitte koruyucu tedaviye aday olan hastalarla kimler ilgilenmelidir?

Reprodüktif endokrinolog, jinekolojik onkolog ve perinatologdan oluşan multidisipliner bir yönetim ekibi, olguyu değerlendirmeli ve hastaya yardımcı üreme teknikleri, konzervatif yaklaşımın riskleri, eşlik edebilecek over patolojisi ve gebelik-doğum hakkında bilgilendirilmelidir⁽¹⁸⁾.

Yardımcı üreme teknikleri mutlaka gerekli midir?

Hastaların çoğunluğu nullipardır ve obesite , adet düzensizliği, kronik anovulasyon , polikistik over ve infertilite tabloları ile karşımıza çıkarlar⁽³⁾. Bu olgularda yardımcı üreme teknikleri gebelik şansını arttırır, gebe kalmak için gerekli olan süreyi kısaltır. Gebe kalma süresinin kısalığı nükslerin ortaya çıkma olasılığını ve ailenin tamamlanmasından sonra uygulanacak olan konsolidasyon histerektomisinin zamanlanmasını etkiler⁽¹⁸⁾.

Tedavi öncesinde myometrial invazyon ve/veya ektrauterin yayılım varlığı güvenli olarak belirlenebilir mi?

Klinik muayene ile myometrial invazyonun varlığı veya kanserin uterusu sınırlı olup olmadığı belirlenemez ve hiçbir görüntüleme tekniği veya belirteç bu bilgiyi kesin olarak sağlayamaz⁽¹¹⁾. Myometrial invazyon transvaginal ultrasonografi (TVUS) ile değerlendirildiğinde histopatolojik inceleme ile kabul edilebilir doğrulukta bilgiler verebilir^(19,20,21) ancak kontrastlı manyetik rezonans tekniği, TVUS ve kompute tomografiye oranla daha doğru sonuçlar vermektedir^(22,23,24).

MR incelemesi ile eşlik edebilecek ovaryan patolojinin de tanımlanabileceği unutulmamalıdır.

Noninvazif görüntüleme teknikleri olgunun değerlendirilmesinde yeterli midir?

Hastaların ilk seçiminde diyagnostik dilatasyon ve küretaj ile TVUS incelemesinin yeterli olduğunu öne sürenler bulunsa da⁽¹⁸⁾, histeroskopinin kaçınılmaz olduğunu ve histeroskopi ile pelvik boşluğa tümör hücrelerinin yayılımı kolaylaşsa bile, serbest kanser hücrelerinin retrograd dağılımının prognozu değiştirmedini savunanlar vardır⁽¹⁶⁾. Evre I endometrial karsinomda pozitif peritoneal sitoloji olmasının prognozu değiştirip değiştirmediği uzun zamandan beri tartışılmaktadır^(25,26,27).

Fertilite koruyucu yaklaşımda hangi ajanlar kullanılır?

Bu grup hastalarda standart ve spesifik bir yaklaşım bulunmamaktadır. İlaçların seçimi, dozajı, uygulama süresi yayınlarda değişiklik göstermektedir. En sık olarak progestinlerin kullanıldığı gözlenmektedir⁽¹¹⁾.

Progestinler

Endometrium patolojilerine yol açan östrojen dominant ortamı karşılarlar. Östrojen reseptörlerini azaltırlar. 17 β-hidroksisteroid dehidrogenaz ve

sulfotransferaz enzimlerini stimüle ederek östradiol'ün katabolizmasını hızlandırır. Sistemik olarak uygulanabildikleri gibi lokal olarak da kullanılabilirler⁽²⁸⁾. Lokal kullanımları malignitenin olduğu spesifik bölgede hormonun yüksek konsantrasyonlarda bulunmasını sağlar ve hasta uyumunu zorlaştıran sistemik yan etkileri engeller⁽²⁹⁾.

Tamoksifen

İlerlemiş veya nüksetmiş endometrial karsinomun tedavisinde tamoksifen yaygın olarak kullanılmış ve orta derecede cevaplar alınmıştır^(30,31). Teorik olarak tamoksifen , östrojenin reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek ve başlangıçta düşük olan progesteron reseptörü oranını arttırarak , progestinlere olan duyarlılığı arttırır⁽³²⁾. Sürekli progestin verilmesi ile progesteron reseptörü down-regülasyonu ihtimali göz önüne alınarak tamoksifen progestin ile kombine kullanımı önerilmiştir⁽¹⁶⁾.

Gonadotropin Releasing Hormon Analogları

Normal ve karsinomatöz endometrium dokusunda yüksek afiniteli GnRH reseptörleri gösterilmiştir^(33,34). GnRH 'nun karsinom hücrelerinin proliferasyonunu düzenleyen bir otokrin regülatör olduğu ve bir GnRH-agonistinin GnRH reseptörlerinde down-regülasyon yaparak direkt antiproliferatif etkiyle tümör büyümesini azaltacağı⁽³³⁾ düşünülerek tekrarlayan endometrium karsinomlarında kullanılmışlardır^(35,36). Sinerjik etki amacıyla erken evre endometrium karsinomunda progestinler veya tamoksifen ile kombine edilerek kullanılmıştır⁽¹⁶⁾.

Erken evre endometrium karsinomunda fertilite koruyucu yaklaşım amacıyla kullanılan ajanlar, dozları ve tedavi süreleri Tablo II' de gösterilmiştir. Tablodan da anlaşılacağı gibi olgu sunumlarından oluşan örneklerde henüz standart bir tedavi protokolü oluşmamıştır.

Erken evre endometrium karsinomunda fertilite koruyucu yaklaşımın sonuçları nedir?

Literatürde erken evre endometrium kanserinde fertilite koruyucu yaklaşımı amaçlayan ve progestinlerin tek ajan olarak sistemik, lokal veya diğer ajanlarla birlikte kombine olarak kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların sonucunda 40 yaşın altındaki kadınlarda atipik hiperplazi veya iyi diferansiye adenokarsinomun progestin ile tedavisinin histerektomiye güvenli bir alternatif olarak gözüktüğü⁽¹⁰⁾, premenopozal kadınlarda progestinin tek ajan olarak kullanılmasıyla fertilite

Tablo II: Literatürde erken evre endometrium karsinomunda fertilitte koruyucu yaklaşım amacıyla kullanılan ajanlar, dozları ve tedavi sürelerinin özeti.

		Doz	Süre
Progestinler	Megestrol asetat	400 mg/gün	6 ay
	Medroksiprogesteron asetat	240 mg/gün	3 ay
	17_ hidroksiprogesteron kaproat ?	160 mg/gün	3-12 ay
	Medrogestone	120 mg/gün	18 ay
	Progesteron salan RİA (Progestasert)	80 mg/gün	2 -12 ay
		600 mg/gün	6 ay
		200 mg/gün	2 ay
		?	2 ay
		5 mg/gün	3 ay
		65 _g/gün	12 ay
Progestin kombinasyonları	Megestrol asetat	120 mg/gün, 10	6 ay, sonra
	Medroksiprogesteron asetat	mg/gün	10 gün /ay
	Megestrol asetat	160 mg/gün, 10	18 ay, sonra
	Medroksiprogesteron asetat	mg/gün	10 gün /ay
	Medroksiprogesteron asetat	400 mg/gün	13 hafta
	Norethindrone	-	6 yıl
	Norethindrone	1 mg/gün	3 ay
	Mestranol	50 _g/gün	
Tamoksifen	Megestrol ile kombine	240 mg/gün	2-4 ay
	Tamoksifen	-	
GnRHa	Megestrol ile kombine	240 mg/gün	
	Leuprolide asetat	3,75 mg/ay	2 ay
Diğer Kombinasyonlar	Depo Medroksiprogesteron asetat	-	
	Klomifen	-	
	Progestin (?)	-	-
	Klomifen + hCG	-	-
	Progestin (?) + Danazol	-	-

Tablo III: Literatürde erken evre endometrium kanserinde fertilitte koruyucu yaklaşımı amaçlayan çalışmaların özetleri

Kullanılan Ajan	Çalışma	n	Takip Süresi	Remisyon	Nüks	Gebelik	Hayatta kalan
megestrol asetat 40-160 mg/gün veya medroksiprogesteron asetat (10)*	retrospektif	12	40 ay	% 75	1	% 20	Tüm olgular
aylık megestrol asetat 160 mg (3)*	retrospektif (n=14) ve prospektif (n=7)	21	7-46 ay	% 62	3	% 14	19
megestrol asetat, tamoksifen ve GnRHa kombinasyonunu (16)*	prospektif	9	69 ay	% 88,9	4	V Y * *	Tüm olgular
progesteron içeren rahim içi araç (28)*	prospektif	12	12 ay	% 50	VY**	V Y * *	Tüm olgular

*: referans numaraları **: Veri Yok

potansiyellerinin korunabileceği (3), kombine konzervatif yaklaşımın kabul edilebilir olduğu⁽¹⁶⁾ ve lokal progesteron uygulanmasının bazı erken evre endometrial kanserleri eradike ederken cerrahiye ait komplikasyonları da önleyebileceği sonuçlarına varılmıştır⁽²⁸⁾. Tablo III' te bu çalışmaların sonuçları özetlenmektedir.

Fertilitte koruyucu yaklaşım uygulanan hastalar nasıl takip edilmelidir?

Gebe kalma süresinin kısalığı hastalığın konsolidasyon tedavisinin zamanlamasını etkiler ve bu süre içerisinde

nüks ihtimali her zaman vardır. Bu nedenle olgulara remisyonun tespit edildiği andan itibaren yardımcı üreme teknikleri uygulanmalıdır⁽³⁷⁾. Remisyon için gerekli olan sürenin eldeki verilere göre belirlenmesi zordur⁽¹⁶⁾. Üç ile dokuz ay arasında süreler verilmektedir^(3,10).

Tedavinin başlangıcından itibaren 10 hafta içerisinde morfolojinin düzelmeye başladığı bildirilmiştir⁽³⁸⁾. İlk inceleme en erken 3 ayda yapılmalıdır⁽¹⁸⁾. Herhangi bir nedenden dolayı hemen gebelik istemeyenler oral kontraseptifler veya döngüsel/sürekli progestinlerle ve 3-6 aylık aralıklarla dilatasyon ve küretaj uygulanarak

takip edilebilir⁽³⁾.

Olgunun gebe kalması eşlik eden bir adenokarsinomun olmadığı anlamına gelmez⁽³⁹⁾ bu nedenle sezaryen uygulanmış ise uterus kavite ve abdominal/pelvik yapılar incelenmelidir⁽³²⁾.

Nüks oranları % 11 ila % 50 oranında değişmektedir^(3,16) ve bir çalışmada ortalama nüks süresi 40 ay olarak bulunmuştur⁽⁴⁰⁾. Bu nedenle aile tamamlandıktan sonra mutlaka konsolidasyon histerektomi uygulanmalıdır⁽¹⁶⁾.

Cevap bekleyen sorular

Konuyla ilgili bilgilerin takip süreleri kısa olan olgu sunumlarıyla sınırlı olması nedeniyle erken evre endometrium kanserinde fertilitte koruyucu yaklaşım konusunda cevap bekleyen bir çok soru beklemektedir. Bu sorular Tablo IV'te özetlenmiştir.

Tablo IV: Erken evre endometrium kanseri, fertilitte koruyucu yaklaşım, cevap bekleyen sorular

- Optimal ajan hangisidir? Dozu, süresi ne kadar olmalıdır?
- Optimal takip yöntemi nasıl olmalıdır?
- İdame tedavi rejimi nasıl olmalıdır?
- Progesterin tedavisi sırasında progresyon riski ne kadardır?
- Definitif cerrahi tedavinin gecikmesinin sonuçları nedir?
- Fertilitte tamamlandıktan sonra histerektomi şart mıdır?
- Klinik evrelendirme için histeroskopi, transvajinal ultrasonografi, manyetik rezonans ve tümör belirteçleri gibi yöntemlerin rolü ne kadardır?
- Eşlik edebilecek over neoplazisi veya cerrahi evrelendirme için laparoskopi veya laparotomi uygulanmalı mıdır?

SONUÇ

Endometrium kanseri ortaya çıkan genç olgularının önemli bir kısmı fertilitte potansiyelinin korunmasına büyük önem vermektedirler. Bu gruptaki hastaların tümörlerinin evrelerinin daha düşük ve diferansiyasyonlarının uygun olması nedeniyle aileleri tamamlanmaya kadar fertilitte koruyucu yaklaşımın mümkün olabileceği düşünülmektedir. Progesterinlerden oluşan başarılı fertilitte koruyucu tedavi yaklaşımları küçük seriler halinde veya olgu sunumu olarak bildirilmişlerse de bu yaklaşımın standartlarının belirlenmesi için ileri çalışmalar gerekmektedir. Bununla birlikte fertilitte koruyucu yaklaşımın erken evre endometrium kanserinin standart tedavisine bir alternatif olmadığı bilinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Scellhas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age and younger. *Obstet Gynecol.* 1981;57:669-704.
2. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in woman 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984;64:417-421.
3. Kim YB, Hohlschneider CH, Ghosh K, Nieberg RK, Montz FJ. Progesterin alone as a primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. *Cancer*. 1997;79:320-327.
4. Hacker NF. Uterine cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. *Practical gynecologic oncology*. 2nd edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994:285-326.
5. Thornton JG, Brown LA, Wells M, Scoot JS. Primary treatment of endometrial cancer with progesterin alone. *Lancet*. 1985;2:207-208.
6. Bokhman JV, Chepik OF, Volkova AT, Vishnevsky AS. Can primary endometrial adenocarcinoma Stage I be cured without surgery and radiation therapy? *Gynecol Oncol.* 1985;20:139-155.
7. Farhi DC, Nosanchuck J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol.* 1986;68:741-745.
8. Lee KR, Scully RE. Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescents and young women 15 to 20 years of age: a report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1989;8:201-203.
9. Kimmig R, Strowitzki T, Muller Hocker J, Kurzl R, Korrell M, Hepp H. Conservative treatment of endometrial cancer permitting subsequent triplet pregnancy. *Gynecol Oncol.* 1995;58:255-257.
10. Randall TC, Kurman RJ. Progesterin treatment of atypical hyperplasia and well differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol.* 1997;90:434-440.
11. Pinto AB, Gopal M, Herzog TJ, Pfeifer JD, Williams DB. Successful in vitro fertilization pregnancy after conservative management of endometrial cancer. *Fertil Steril.* 2001;76:826-829.
12. Duska LR, Garret A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years or younger. *Gynecol Oncol* 2001; 83(2):388-393.
13. Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998;91:349-354.
14. Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, Sutton GP, Alford WM. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:796-807.
15. Ingram SS, Rosenman J, Heath R, Morgan TM, Moore D, Varia M. The predictive value of progesterone receptor levels in endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:21-27.
16. Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, Hsueh S, Chou HH, Soong YK,

- Lai CH. Fertility – preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002;94:2192-2198.
17. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, Yamada T, Ebina Y, Yamamoto R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic Grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1265-1272.
18. Lowe MP, Cooper BC, Sood AK, Dawis WA, Syrop CH, Sorosky JI. Implementation of assisted reproductive Technologies following conservative management of FIGO Grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia. *Gynecol Oncol* 2003;91:569-572.
19. Yazbeck C, Poncelet C, Crequat J, Madelenat P. Preoperative endovaginal ultrasound in the assesment of myometrial invasion of endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Fertil.* 2003 Dec;31(12):1024-1029.
20. Ruangvutitert P, Sutantawibul A, Sunsaneevithayakul P, Boriboonhirunsarn D, Chuenchom T. Accuracy of transvaginal ultrasound for the evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *J Med Assoc Thai.* 2004 Jan;87(1):47-52.
21. Yamashita Y, Mizutani H, Torashima M, Takahashi M, Miyazaki K, Okemura H, et al. Assesment of myometrial invasion in endometrial carcinoma: transvaginal sonography vs.contrast enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:595-599.
22. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Powell CB, Hricak H. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta analysis. *Radiology.*1999;212:711-718.
23. Frei KA, Kinkel K. Staging endometrial cancer:role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13(6):850-855.
24. Saez F, Urresola A, Larena JA, Martin JI, Pijuan JI, Schneider J, et al. Endometrial carcinoma: assesment of myometrial invasion with plain andgadolinium-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2000;123(3):460-466.
25. Gu M, Shi W, Huang J, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Association between initial diagnostic procedure and hysteroscopy and abnormal peritoneal washings in patients with endometrial carcinoma. *Cancer.* 2000;90:143-147.
26. Leveque J, Goyat F, Dugast J, Loelliet L, Gral JY, Bars SL. Value of peritoneal cytology after hysteroscopy in surgical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Oncol Rep.*1998;5:713-715.
27. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol.* 1992;46:145-149.
28. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:651-657.
29. Toivonen J, Luukkainen T. Progestin-releasing intrauterine devices. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997;6:281-285.
30. Moore TD, Phillips PH, Nerenstone SR, Cheson BD. Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: current status and future directions. *J Clin Oncol* 1991;6:1071,1088.
31. Quinn MA, Campbell JJ, Tamoksifen therapy in advanced/ recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;32:1-3.
32. Satyaswaroop PG, Clarke CL, Zaino RJ, Mortel R. Apparent resistance in human endometrial carcinoma during combination treatment with tamoksifen and progestin may result from desensitisation following downregulation of tumor progesterone receptor. *Cancer Lett.* 1992;62:107-114.
33. Emons G, Schroeder B, Ortman O, Westphalen S, Schulz KD, Schallly AV. High affinity binding and direct antiproliferative effects of LHRH analogues in human endometrial cancer cell lines. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1458-1464.
34. Srakalovic G, Wittliff JL, Schally AV. Detection and partial characterisation of receptors for [D-Trp 6]-luteinising hormone-releasing hormone and epidermal growth factor in human endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:1841-1846.
35. Gallagher CJ, Oliver RT, Ohram DH, Fowler CG, Blake PR, Mantell PS, et al. A new treatment for endometrial cancer with gonadotropin-releasing hormone analogue. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:1037-1041.
36. De Vriese G, Bonte J. Possible role of goserelin, an LH-RH agonist in the treatment of gynecologic cancers. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14:187-191.
37. Yaralı H, Bozdağ G, Aksu T, Ayhan A. A succesful pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer in a patient with endometrial cancer who was treated conservatively. *Fertil Steril* 2004;81:214-216.
38. Seagusa M, Okayasu I. Progesteone therapy for endometrial carcinoma reduces cell proliferation but does not alter apoptosis. *Cancer* 1998;83:111-121.
39. Mitsushita J, Toki T, Kato K, Fujii S, Konishi I. Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservativr tratment with medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Oncol* 2000; 79:129-132.
40. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, Koupolovic J, Ben-Baruch G . Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2003 Oct;102(4):718-25.