

第 62 回日本産科婦人科学会・学術講演会

シンポジウム 1「婦人科癌における妊孕性温存治療（手術および薬物療法）」

(3) 子宮体癌における高単位プロゲステロンによる妊孕性温存療法 —治療効果および安全性, その後の妊娠について, 長期観察結果—

久留米大学医学部産婦人学講座

准教授 牛嶋 公生

Fertility Sparing Treatment with High Dose Progesterone for Endometrial Carcinoma and Atypical Hyperplasia in Young Women —Five Years Observation of the Effect, Safety, and Following Pregnancy—

Kimio USHJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Fukuoka

はじめに

近年, 子宮体癌が増加の一途にあるが, 若年者における増加傾向が著しい. 本邦でも体癌患者全体に占める 40 歳未満の患者の割合は, 1983 年は全体の 4.9% (48/976) であったものが, 1994 年は 5.1% (109/2,115), 2005 年には 7.0% (298/4,267) (日産婦婦人科腫瘍委員会報告) となっており, 体癌全体の罹患数のみならず, その中で若年者の占める割合も確実に増加している. 若年者に子宮体癌が発生した場合は妊孕性温存を必要とするケースが少なくないが, 肥満や多嚢胞性卵巣などの排卵障害がベースにあり, もともと不妊である女性が多い. 組織学的には 90% が高分化型 (G1) 類内膜腺癌であり, 内膜増殖症病変を伴ういわゆる type1 であることが多い. また, 高齢の症例に比較して体部筋層への浸潤の軽い症例が多く, リンパ節転移の頻度も低く, 結果的に予後は良好であるといわれる¹⁾. しかしながら, 標準的治療は手術による子宮, 付属器の切除であり, 患者は良好な予

後と引き換えに妊孕性を失うことになる. 妊孕性温存治療としては, プロゲステロンによるホルモン療法が以前より試みられてきたが, 多くが少数例の後方視的検討であり, その成績は報告ごとに異なっている^{2)~5)}. 対象となる患者数の増加に伴い, 改めて妊孕性温存療法への正しい評価が求められている. そこで, 厚生労働省がん研究助成金婦人科腫瘍研究グループでは, 子宮体癌妊孕性温存療法における以下の問題点①本療法の適応, ②術前診断の精度, ③治療による障害, ④病巣消失率, ⑤治療後の妊娠率, ⑥その後の再発率, についての正しい評価を行うことを目的として前方視的多施設共同試験を行った⁶⁾. 本シンポジウムにおいては, 本試験の結果および付随した卵巣癌の発生について言及した.

試験の対象と方法

本研究の対象は 40 歳未満の臨床的 Ia 期の高分化型腺癌 (EC), または内膜異型増殖症 (AH) で妊孕性温存治療を望む女性であり, 登録に用いる組

Key Words: Endometrial cancer, Fertility sparing treatment, Pregnancy rate

【表 1】 子宮体癌・子宮内膜異型増殖症に対する高用量 MPA 投与による妊孕性温存療法の phase II trial

対象	
40 歳以下の臨床的に Ia 期と考えられる G1 腺癌もしくは内膜異型増殖症かつ、妊孕性温存を強く望んでいる症例	
登録時の組織学的診断は子宮内膜全面搔爬 (D&C) で行う。 → 3 名の病理医による中央病理診断 (CPR) を行う。	
子宮内膜に限局すると考えられる症例 (FIGO Ia 期に相当) → 体部筋層浸潤の否定には MRI を用いる。	
治療スケジュール	
Medroxyprogesterone Acetate (MPA) : ヒスロン H 600mg/day 26 週間連日経口投与	
低容量 aspirin (81mg) を併用する	
Primary endpoint	病巣消失率
Secondary endpoint	毒性、無再発率、その後の妊娠率

組織学的診断には内膜試験搔爬ではなく、全面搔爬の材料を用いることとし、中央病理診断にて EC、または AH と診断された場合に登録された。また、MRI による子宮体部筋層浸潤の否定を登録の条件とした。薬剤は本邦で子宮体癌に対し唯一保険収載となっている MPA (Medroxy progesterone acetate : ヒスロン H) 600mg/日を 26 週間投与した。MPA の副障害として挙げられる血栓症のリスクを考慮してアスピリン (81mg/日) を併用した。なお、BMI 35 以上の肥満患者や血栓の既往のある女性は除外された。プライマリーエンドポイントを腫瘍消失 (CR) 率とし、治療の安全性とその後の妊娠率、および再発率をセカンダリーエンドポイントとした (表 1)。治療中の効果のモニタリングとして投与開始後 8 週、および 16 週時に D&C による組織採取を行い、中央病理診断による効果判定を行った。EC においては、16 週時点で病巣の消失が認められない場合には試験を中止し、手術による子宮摘出を勧めた。病巣消失後は 6 カ月後の周期的 EP 剤の投与の後、その時点で妊娠を望んでいる症例には積極的に不妊治療を行った。また、27 症例において 8 週および 16 週時の子宮内膜の厚さを経腔超音波断層法で計測し、治療効果と比較した。統計学的解析には Pearson χ^2 test および two sample t-test を用いた。症例の登録には各施設の倫理委員会の承認を必要とし、本人から文書での同意取得を義務付けた。最終症例

の登録から 3 年間を追跡期間としたが、さらに追跡可能な 41 症例については 5 年後の状況を調査した (観察期間中央値 74 カ月)。

2000 年 2 月から 2003 年 3 月までに全国 16 施設から 47 症例が登録されたが、施設診断が高分化型腺癌であった症例のうち中央病理診断により G2 と判定された 2 例が登録から除外された。また、施設診断と中央病理診断では、EC と AH との診断不一致が 7 例にみられ、両者の診断一致率は 81% (38/47) であった。最終登録 45 症例 (EC 28 例, AH 17 例) の平均年齢は 31.7 歳 (22~39 歳)、平均 BMI は 22.8 (16~32.7) であるが BMI 30 以上の肥満症例 3 例を含んでいた。多くが月経不順であり、全員が妊娠歴を有していない女性であった。また、体癌発見時の主訴は不正性器出血によるものが最も多かったが、11 例は不妊を主訴に受診し、精査中に発見された症例であった (表 2)。

MPA 療法の一次効果と副障害

プロトコル治療中に妊孕性温存を断念し、逸脱となった 6 例を除いた 39 症例がプロトコル治療を完遂した。CR 率は全体では 67% (26/39) であったが、EC が 55% (12/22)、AH が 82% (14/17) と両者の奏効率に有意差を認めた (表 3)。MPA により子宮内膜には腺組織の核の委縮や核異型の消失がみられ、やがて腺上皮の重積性の欠如や腺密度の減少がみられ、間質の浮腫や脱落膜様の変

【表 2】

対象患者背景 (n = 45)	
Endometrioid Adenocarcinoma (EC G1)	28
Atypical Endometrial Hyperplasia (AH)	17
年齢 (mean)	31.7 ± 2.8 歳 (22 ~ 39)
BMI (mean)	22.8 ± 3.9 (16 ~ 32.7)
月経不順	27/45 (60%)
Polycystic Ovary Syndrome	7/45 (15.6%)
・全患者が妊娠歴を有していない	
体癌発見時の主訴 (重複を含む)	
不正性器出血	17
不妊治療時のスクリーニングでの異常 (内膜肥厚, 不正出血 HSG での内膜不整 など)	11
月経不順	10
過多月経	8

【表 3】 MPA 療法の治療効果

治療効果	EC (n = 22) *	AH (n = 17)
CR	12/22 (55%)	14/17 (82%)
PR	7/22 (32%)	4/17 (24%)
NC	3/22 (14%)	0
over all CR rate : 67% (26/39)		

* 6 例は治療途中で患者希望により治療中止となった。

化を伴って、最終的には萎縮内膜類似の組織となる(図 1)。組織学的に CR となった症例の 50% は 8 週の時点で既に病巣は消失しており、治療開始後 8 週の時点で治療効果の予測がある程度可能であった。経陰超音波による画像診断上でも、最終的 CR に至った症例の子宮内膜の厚さは治療開始後 8 週で $6.5 \pm 3.5\text{mm}$ であり、非 CR 15 例の $14.7 \pm 9.3\text{mm}$ より有意に薄かった(図 2)。治療による副障害は 20% 以上の体重増加が 2 例、治療終了時の肝機能値の異常(grade 3)が 1 例に認められたが、治療中止例や治療関連死、血栓塞栓症など重篤なものは認めなかった。

治療終了後の妊娠と再発

プロトコル治療での CR 26 例に加え、26 週以降も MPA 治療を継続した 4 例を含んだ計 30 例に腫瘍消失が認められたが、5 年の観察期間の間に、妊娠を希望した 20 名のうち 12 名に 15 妊娠が成立し、9 例が分娩に至った。2 例の双胎を含む妊

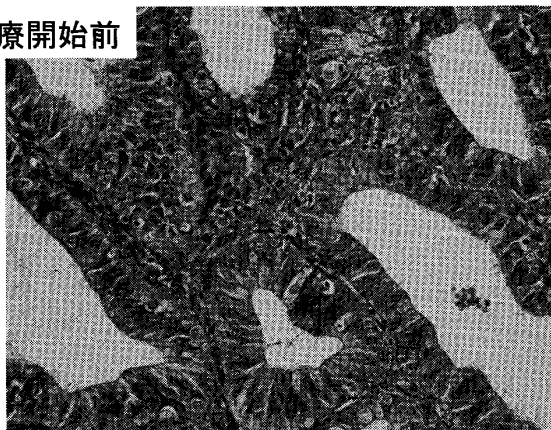
娠例は 11 妊娠が生殖補助医療によるもので、うち 8 例は IVF-ET によった。なお、自然妊娠 4 例のうち 3 例は同一患者によるものである。1 例の妊娠高血圧症候群を認めたが、重篤な周産期合併症はみられていない。また 6 例の流産はいずれも 10 週以内の早期の流産であった(表 4)。不妊治療に限定すると妊娠率は 61% (11/18) であり、かつその 4 割が自然流産となっていた。

30 例の寛解症例のうち 5 年間の経過観察中に 15 例(50%)が再発(内膜組織に腫瘍が再出現)した。再発までの期間の中央値は 18.9 カ月であり、再発率は EC に高かった(EC : 64.2%, AH : 37.5%)。再発は排卵誘発や消退出血を起こすための治療が中断した無治療期間を有する症例に多く(13/18 : 72%), また不妊治療を受けたが妊娠しなかった症例でも再発率が高かった(6/7 : 86%)。一方、継続的な消退出血や排卵誘発を受けていた症例では再発率は 17% (2/17) にとどまっていた(表 5)。再発後の治療では患者の希望により、再び MPA が投与される場合が少なくない。本研究でも 9 例に MPA の再投与が行われた。8 例は再び奏効したが、うち 7 例では病巣の再燃が認められている。

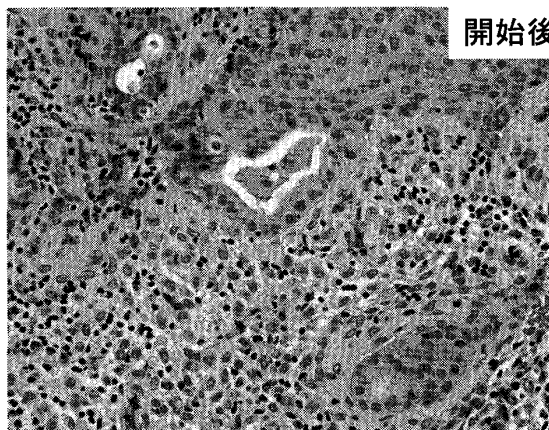
若年子宮体癌と卵巣癌

不幸にも妊孕性温存治療を断念し手術療法を行う場合、早期癌であること、患者の年齢が若いこ

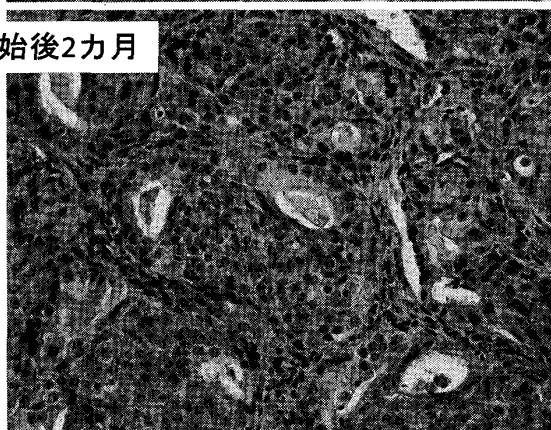
治療開始前



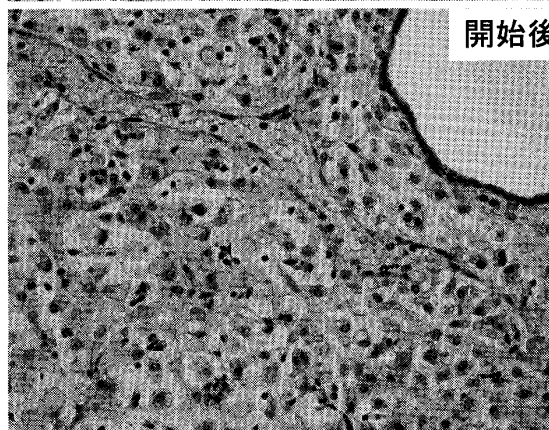
開始後4カ月



開始後2カ月



開始後6カ月



MPA投与により核異型が消失、腺密度が減少し、やがて間質が浮腫状となり、萎縮内膜様の組織となる。

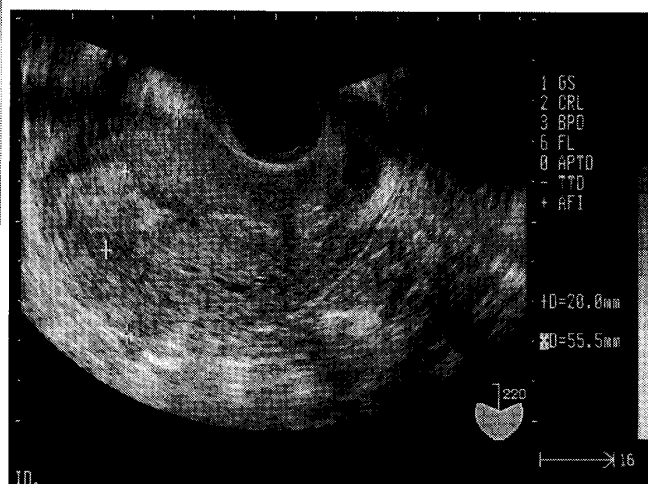
【図1】MPA投与による子宮内膜の組織学的変化 atypical endometrial hyperplasia complex
MPA奏効例

とから付属器の取扱いには種々の意見がある。本研究参加施設においても19例の子宮摘出時に9例は少なくとも片側の卵巣が温存されていた。一方、若年子宮体癌では高齢者に比べ卵巣悪性腫瘍が合併する頻度が高く、さらに重複癌である場合が多いことが報告されている⁷⁾⁸⁾。通常の子宮体癌臨床的I期症例での卵巣癌合併率は約5%であるが、本研究のMPA療法完遂例39例の5年間の経過観察中に4例(10.2%)の卵巣癌が認められた。このうち1例は子宮内膜病変は軽度であったにもかかわらず、癌性腹膜炎を発症し初回治療から58カ月後に腫瘍死している。子宮体癌での卵巣病変の出現頻度を久留米大学の過去8年間(2000～2007年)の症例で検討してみると、40歳以上(平均60.2歳)では6.6%(14/212)、であるのに対し40歳未満(平均33歳)では15.0%(3/20)であった(表6)。さらに子宮内膜と卵巣に病変を有する場合、ホルモンレセプターや遺伝子の発現態度が同一で

あれば由来が共通である可能性が高いとする報告がある⁹⁾¹⁰⁾。久留米大学での子宮体癌症例のうち卵巣に悪性病変を認めた12症例(40歳未満5例、40歳以上7例)を用いて、子宮内膜と卵巣でのER, PR, PTEN, β -cateninの発現を免疫染色により検討したが、両者の組織型が同一の類内膜腺癌の場合、4因子が完全に一致した症例が40歳以上では6例中4例存在したのに比し、40歳未満では一致例は1例もなかった(表7)。つまり、若年者の子宮体癌では、同時発生の卵巣がんを発症するリスクがあり、子宮体癌が早期といえども卵巣の温存は安全とは言えない。さらに、卵巣摘出による早発閉経に対するホルモン補充療法(HRT)が、早期の体癌においては再発リスクを高めないことが米国GOGの前方視的検討で証明されており¹¹⁾、早発閉経を回避するための卵巣温存の意義はないようである。



図左 類内膜腺癌 G1 病巣消失例におけるMPA投与16週後（子宮内膜9.4mm）



図右 類内膜腺癌 G1 病巣非消失例におけるMPA投与26週後（子宮内膜20mm）

病巣消失例では内膜は菲薄化するが、非消失例では変化が明らかでない。

【図2】 MPA 投与による子宮内膜の厚さの変化

【表4】 妊娠例の不妊治療法と予後(12 症例 15 妊娠)

diagnosis	ART method	age at pregnancy	outcome
AH	IVF-ET	36	C/S twin
AH	hMG/hCG	32	NTVD
AH *	sp. pregnancy	33	NTVD
AH *	sp. pregnancy	37	NTVD
AH	hMG/hCG	30	NTVD
EC	IVF-ET	38	C/S twin
EC **	IVF-ET	36	NTVD
EC **	IVF-ET	39	NTVD
EC	sp. pregnancy	38	NTVD
AH	IVF-ET	32	sp. abortion
AH	IVF-ET	38	sp. abortion
AH	IVF-ET	38	sp. abortion
AH	IVF-ET	38	sp. abortion
AH	CLM	30	sp. abortion
AH *	sp. pregnancy	36	sp. abortion

* ** : same patient

MPA 療法結果のまとめ

1) 治療前の全面掻爬による施設診断の正診率は81%であった。

2) MPA600mg 26週間連日投与による病巣消失率は全症例では67%であり、腺癌(55%)と異型内膜増殖症(82%)の間に奏効率の差を認めた。病巣消失例では投与後8週で半数に組織学的無病

が認められ、また有意な子宮内膜の菲薄化が認められた。

3) 治療中断に至るような有害事象は認めなかった。

4) 病巣が消失し妊娠を希望している症例の60% (12/20) が妊娠したが、自然妊娠は2症例のみであり、不妊治療特に体外受精胚移植法によるものが8例を占めた。不妊治療例での妊娠もやはり60%であり、妊娠例の4割が10週未満の自然流産となった。

5) 病巣消失例の半数が平均18.9カ月の間に再発したが、消退出血や排卵誘発などの無治療期間があった症例、不妊治療を受けたが妊娠に至らなかった症例に再発のリスクが高かった。一方、消退出血や排卵誘発などのホルモン療法を継続していた症例での再発率は低かった。

考 察

今回の多施設共同前方視的研究により、若年子宮体癌(Ia期相当、高分化型)および子宮内膜異型増殖症に対する妊孕性温存を目的とした高容量

MPA療法の正確な治療成績とその後の転帰が示された。

MPA療法は既に実験的治療ではなく、強い挙児希望があり、血栓症のリスクのない、臨床的Ia期相当の高分化型腺癌、および異型内膜増殖症に対する妊孕性温存療法として推奨されるべき治療法である。しかしながら、若年者においても子宮体癌の標準治療は手術による子宮付属器切除であり、MPA療法を行うには適格基準を遵守し、手術拒否などの安易な理由で行われるべきではない。MPAが奏効した症例でも、その後の高い再発リスクを考慮して、早急に体外受精など積極的不妊治療への移行、もしくはホルモン投与による消退出血を継続する管理が必要である。若年子宮体癌では、同時に卵巣癌発症のリスクも有しており、永続的なリスクに対し出産終了後には子宮付属器の切除も検討されるべきである。また、若年子宮体癌では、疾病発見の動機や再発の発見など不妊

【表5】寛解後の再発例(5年間の経過観察中)

30例の寛解症例*中15例が再発した(50%)	
観察期間の中央値74カ月(25～103 months)	
• EC	9/14 (64.2%)
• AH	6/16 (37.5%)
MPA投与終了から再発までの期間の平均値: 18.9カ月	
再発のリスク因子	
• CR後の無治療期間(2～52カ月)の存在	13/18 (72%)
• 不妊治療を受けたが妊娠に至らなかった	6/7 (86%)

【表6】本研究でのMPA療法完遂例における卵巣悪性病変

卵巣病変の発生 4/39 (10.2%)	
卵巣癌 IIb期* (borderline-carcinoma?)	
卵巣腫瘍 Ia期 (borderline tumor)	
卵巣癌 IIc期* + 子宮体癌 Ib期	
(いずれも Endometrioid adenocarcinoma)	
癌性腹膜炎 (Endometrioid adenocarcinoma) +	
子宮体癌症例での卵巣病変の頻度	
腹腔内播種病変のない症例 (久留米大学 2000～2007)	
40歳以上 (平均年齢60.2歳)	14/212 (6.6%)
40歳未満 (平均年齢33.歳)	3/20 (15.0%)

*微小な播種病変を伴う

+ 2度の再発に対しMPA治療後、58カ月後に死亡

【表7】子宮体癌卵巣悪性病変における遺伝子発現の子宮内膜との同一性(久留米大学)

	若年者*	高齢者**
卵巣悪性病変を有する症例	5例	7例
遺伝子発現一致 (ER, PR, PTEN, β -cateninの免染での発現態度が子宮内膜と卵巣で完全に一致したもの)	0/5	4/7
同一組織型での発現一致 (子宮、卵巣ともに Endometrioid adenocarcinomaである症例)	0/4	4/6

*: 40歳未満の子宮体癌(類内膜腺癌) 31症例(1990～2008)で卵巣に悪性病変を認めるもの

** : 40歳以上の子宮体癌 41症例(2004～2007)で卵巣に悪性病変を認めるもの

治療以外の状況においても生殖内分泌医が関わるケースが多く、婦人科腫瘍医と生殖内分泌医との緊密な連携と協力が必要である。

謝 辞

本シンポジウムでの講演の機会を与えて下さいました第62回日本産科婦人科学会学術講演会学術集会長 稲葉憲之教授、ならびに座長の労をお取り下さいました宇田川康博教授、櫻木範明教授に深謝いたします。本研究の症例登録、追跡調査にご協力いただいたがん研究助成金婦人科腫瘍グループをはじめとする全ての医療機関の先生方に御礼申し上げます。また、常にご指導いただきました恩師 久留米大学産科婦人科学教室 嘉村敏治教授ならびに教室および同門会の先生方に深謝いたします。

症例登録施設

東京大学産婦人科、九州がんセンター婦人科、慈恵医大柏病院産婦人科、呉医療センター産婦人科、愛知県がんセンター婦人科、筑波大学産婦人科、九州大学産婦人科、久留米大学産婦人科、信州大学産婦人科、鹿児島市立病院産婦人科、四国がんセンター婦人科、佐賀大学産婦人科、東北大学産婦人科、鳥取大学産婦人科、札幌医科大学産婦人科、長岡赤十字病院産婦人科(新潟県立がんセンター婦人科)

共同研究者

がん研究助成金 婦人科腫瘍グループ

吉川裕之、小西郁生、矢幡秀昭、八杉利治、齋藤俊章、中西 透、佐々木寛、佐治文隆、岩坂 剛、波多江正紀、児玉省二、斎藤 豪、寺川直樹、八重樫伸生、日浦昌道、坂本穆彦、福永真治、津田 均、嘉村敏治

久留米大学病院病理部 鹿毛政義、山口知彦

久留米大学産科婦人科学教室腫瘍研究グループ

藤吉敬造、駒井 幹、大田俊一郎、村上文洋、園田豪之介、伊地知盛夫、河野光一郎、津田尚武、西尾 真、藤吉直樹、竹本周二、竹本由美、西田直代、寺田貴武、福井章正、加藤裕之、和田紘子、園田裕子

研究協力者(順不同)

藤井恒夫、沢崎 隆、竹原和宏、松本光司、恩田貴志、川名 敬、山田 学、根井朝美、喜納奈緒、中川俊介、岡

留雅夫、小川伸二、葛谷和夫、那波明宏、安田 允、高梨裕子、山田 全、和知敏樹、西田正人、角田 肇、沖 明典、紀川純三、島田宗明、大石徹郎、坂本靖子、平川俊夫、中村秋彦、上坊敏子、大下孝史、中村俊昭、中尾佳史、内山倫子、塩沢丹里、伊東和子、宮本 強、伊藤 潔、高野忠夫、赤平純一

文 献

- 1) Silverberg S, Makowski E, Roche W. Endometrial carcinoma in women under 40 years of age. *Cancer* 1977; 39: 592—598
- 2) Kim YB, Holschneider CH, Nieberg RK, Montz FJ. Progesterone alone as primary hormonal treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women, report of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1997; 79: 320—327
- 3) Randall TC, Kurman RJ. Progesterone treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet. Gynecol* 1997; 90: 434—440
- 4) Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, Hatae M, Kodama S, Kuzuya K, Sato S, Nishimura T, Hiura M, Nakano H, Iwasaka T, Miyazaki K, Kamura T. 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) Ramirez PT, Frumovitz M, Budurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 133—138
- 6) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, Nakanishi T, Sasaki H, Saji F, Iwasaka T, Hatae M, Kodama S, Saito T, Terakawa N, Yaegashi N, Hiura M, Sakamoto A, Tsuda H, Fukunaga M, Kamura T. Fertility-Sparing treatment with Medroxyprogesterone Acetate for Endometrial Carcinoma and Atypical Hyperplasia in Young Women: A multicenter phase II study. *J of Clin Oncol* 2007; 25: 2798—2803
- 7) Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, Sun

- CC, Oh JC, Eifel PJ, Gershenson DM, Lu KH. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 456—462
- 8) Walse 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—699
- 9) Halperin R, Zehavi S, Hadas E, Habler L, Bukovsky I, Schneider D. Simultaneous carcinoma of the endometrium and ovary vs. endometrial carcinoma with ovarian metastases: A clinical and immunohistochemical determination. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 32—37
- 10) Prat J. Clonality analysis in synchronous tumors of the female genital tract. *Human Path* 2002; 33: 383—385
- 11) Barakat R, Bundy B, Spirtos N, Bell J, Mannel R. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J clin Oncol* 2006; 24: 587—592

Synopsis

As the number of younger women with endometrial carcinoma has increased, fertility-sparing treatment has received much attention. Progestin has been a major role of this treatment. Nevertheless, the clinical benefit of fertility-sparing treatment with progestin is still uncertain. To clarify the efficacy of fertility-sparing treatment using medroxyprogesterone acetate (MPA) for endometrial carcinoma (EC) and atypical hyperplasia (AH) in young women, we conducted multicenter prospective study for this issue at 16 institutions in Japan.

Twenty-eight patients having EC at presumed stage I a and 17 patients with AH at less than 40 years of age were enrolled. All patients were given a daily oral dose of 600mg MPA with low dose aspirin. This treatment continued for 26 weeks, as long as the patients responded. Either estrogen-progestin therapy or fertility treatment was provided for the responders after MPA therapy. CR was found in 55% of EC cases and 82% of AH cases. The overall CR rate was 67%. Neither therapeutic death nor irreversible toxicities were observed. During the 5-year follow-up period, among 20 patients with wish for baby, fifteen pregnancies in 12 patients and 9 normal deliveries were achieved after MPA therapy. Eleven of 15 pregnancies were brought about by fertility treatment, and 8 of them were achieved by in-vitro fertilization and embryo-transfer program. Fifteen recurrences were found between 7 and 58 months including 9 of 14 EC (64%) and 6 of 16 AH (38%). Recurrence was seen in 72% of patients having treatment free period and in 86% of patients without conception in spite of fertility treatment.

Four cases of ovarian malignancies (10.2%) was found in this series. In EC patients of our institution, the more incidence of ovarian cancer in EC patients of less than 40 years of age (15.0%) than those of more than 40 years of age (6.6%) was shown. Also, high incidence of clonality difference between endometrium and ovary was found in younger patients.

In conclusion, the efficacy of fertility-sparing treatment by high- dose MPA for EC and AH was proved by this first prospective trial. The indication of MPA therapy should be restricted to stagela disease. Even in the responders, close follow up with continuous Estrogen-Progesterone administration or immediate infertility treatment is required because of their substantial recurrence rate. Longer-term hormonal treatment or ovarian preservation at hysterectomy is not recommended, because these patients have high incidence of synchronous ovarian cancer. Close communication and corroboration between gynecologic oncologist and reproductive endocrinologist is indispensable for the safety and achievement to the goal of fertility-sparing treatment.