

만성 무배란에 의한 불임증과 자궁내막암이 동반된 젊은 여성에서의 보존적 치료 경험 1예

최종열 · 이천준 · 김원규

고신대학교 의과대학 산부인과학교실

Conservative Treatment of Endometrial Cancer in A Young Woman with Infertility Caused by Chronic Anovulation

Jong-Yeol Choi, M.D., Chun-Jun Lee, M.D., Won-Gyu Kim, M.D.

Department of Obstetric and Gynecology, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

Abstract

Endometrial cancers which occur in genetically susceptible women under 40 years of age are related to prolonged unopposed estrogen stimulation of endometrium. Most of these patients complain of menstrual disorder, infertility, hirsutism, obesity, and hypertension, occasionally accompany with polycystic ovarian syndrome or functioning ovarian tumor. Most of these endometrial cancers have a good prognosis, but it has rarely been reported a death, because lesions are histologically well-differentiated and within the limit of endometrium. These young women with well-differentiated endometrial adenocarcinoma who desire a pregnancy can be treated with high-dose progestin, which induces endometrial attenuation, thereafter they can try to induce ovulation for a pregnancy. However, it must be recognized that occasionally recurrent endometrial cancer has been reported in such a conservative treatment. If the endometrium has recurrent, persistent or progressive lesion or follow-up of patient is impossible, the surgery such as total hysterectomy must be performed.

We experienced a well-differentiated adenocarcinoma of endometrium in 29 years old infertile woman with chronic anovulation in July 1993. This young woman was treated successfully with high-dose progestin therapy and ovulation induction with clomiphene citrate, finally she succeeded in a pregnancy by in vitro fertilization program 6 years later, in July 1999, and was delivered of a 2,900 gram female by cesarean section. But she was lost follow-up after delivery and not treated for endometrial cancer, and the lesion was recurred in September 2006, so treated with a total abdominal hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy in our hospital ; the pathology was well-differentiated adenocarcinoma and the lesion was limited within the endometrium. Thus we report this case with a brief review of literature.

Key words : Endometrioid adenocarcinoma, Anovulation, Conservative treatment, Progestins, Ovulation induction

서 론

자궁내막암은 주로 폐경기 이후의 여성에서 많이 발생하는 노인층 여성의 질환이다. 그러나 40세 이전의 젊은 여성들에서도 전체 자궁내막암중 5% 이내에서 발생하는

것으로 보고되고 있으며,^{1,4)} 대부분 이들은 에스트로겐이 프로게스테론의 주기적인 길항작용 없이 지속적으로 자궁내막을 자극하여 젊은 연령층에서도 유전적으로 민감한 환자에서는 내막의 증식이나 악성변화가 유발되어 자궁내막증식증 및 자궁내막암이 유발된다는 것으로 알려져 있으며,^{5,6)} 이들은 대부분 무배란으로 인한 불임증, 월경불순, 비만, 다모증, 고혈압 등을 호소하며 때로 다낭성 난소질환 및 호르몬분비 난소종양과 동반되기도 한다.^{3,4,7)} 이들 젊은 연령층의 자궁내막암의 예후는 노인층

교신저자 : 김 원 규

주소 : 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 산부인과학 교실
TEL : 051-990-6463
FAX : 051-244-6939
E-mail : kwg@kosinmed.or.kr

의 내막암에 비해 아주 좋은 것으로 보고되고 있으며, 조직학상 잘 분화된 자궁내막암인 경우가 대부분이며 병변은 자궁내막에 국한되어 사망한 경우가 거의 보고되지 않고 있으며 대부분 사망한 경우는 분화도가 아주 안 좋은 경우에 국한되고 있다.^{3,8,9,11,12)} 상기한 바와 같이 40세 이하의 젊은 연령층의 잘 분화된 자궁내막선암인 경우에는 대부분 자궁내막에 병변이 국한되어 있고 좋은 예후를 보이고 있기 때문에 자녀를 원하는 경우 보존적 치료요법이 제시되고 있다.^{8,9,19-22)} 잘 분화된 자궁내막암을 가진 젊은 여성에서 자녀를 원할 경우 보존적 치료로 먼저 프로게스틴 치료를 시행한 후 반복적인 소파술로 자궁내막의 병변이 정상으로 환원된 것을 확인 후 배란을 유발시키도록 노력하여 정상월경이 돌아오도록 하여야 한다고 제안되었고, 다낭성난소질환과 동반된 젊은 여성의 잘 분화된 자궁내막암인 경우 다낭성 난소질환에 의한 만성 무배란에 대한 치료 즉 난소의 부분 절제술(wedge resection)을 시행하거나 배란유발제에 의한 배란을 유발시킴으로써 자궁내막의 병변을 정상으로 환원시킬 수 있다고 제안되었다. 이때 주의깊은 추적조사와 반복적인 자궁내막검사가 필수적이며 보존적 호르몬치료 중 내막병변이 지속되거나 침습성 병변을 나타낼 경우와 추적조사가 불가능한 경우에는 반드시 전자궁절제술을 시행하여야 한다고 하였다.^{8,9)}

저자들은 만성 무배란을 동반한 젊은 불임 여성에서 발생한 자궁내막암에서 보존적 치료 요법을 시행하여 임신에 성공하였으며, 그 후 자궁내막에 대한 치료 소홀로 다시 재발한 자궁내막암 1례를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 강○숙, 42세

주소 : 점상 질출혈, 희발 월경

임신력 : 1-0-0-1

월경력 : 초경은 17세에 있었고, 주기는 6개월 이상으로 매우 불규칙하였으며, 기간은 1주일, 월경량은 중등도~다량, 월경통은 없었다.

과거병력 : 1993년 7월 질출혈로 마산 ○○병원 방문

하여 자궁내막 소파수술 시행한 결과 분화성이 좋은 자궁내막선암으로 진단 받고 본원으로 전원되었다. 내원 당시 질 초음파검사 소견상 자궁은 약간 커져 있었고(5.3cm×4.3cm×8cm), 자궁내막은 두터워진 echogenic endometrium (1.8cm×2.0cm)을 나타내고 있었으며, 우측 난소는 3.1×1.2cm, 좌측난소는 3.0×1.8cm로 크기는 정상이었으나 피막하에 직경이 0.3~0.6cm 정도의 다양한 크기의 낭상의 난포들이 보였다. 당시 결혼 5년째 아이가 없어 보존적 치료를 위하여 medroxyprogesterone acetate로 치료를 시작하였다. 먼저 1993년 8월 medroxyprogesterone acetate 150 mg을 근주한 후 1주일 뒤 자궁내막 소파술을 실시하였으며, 소파술 결과 분화도 1의 자궁내막양 선암이 이전과 동일하게 나타났다(Fig.1, 2). 이후 치료 용량을 증가시켜 medroxyprogesterone acetate를 1주일에 200mg씩 4주동안 근육주사한 뒤 자궁내막을 검사 결과 자궁내막암 병변은 사라졌으며 후기 분비기 내막 소견을 보였다. 같은 방법의 치료를 1개월 반복 후 내막 검사에도 내막암 음성 소견을 보여 완치관정을 하였다(Fig.3). 이후 환자는 클로미펜을 이용한 배란 유도를 계속 시행하였으나 임신은 되지 않았으며, 1999년 7월 마산 ○○산부인과에서 체외수정을 통해 임신한 뒤 제왕절개술로 2900gm 여아를 분만 성공하였다. 환자는 분만 이후에도 희발월경 혹은 무월경이 지속되었으나 프로게스틴 제제 혹은 정상 월경 유도를 위한 치료는 시행하지 않았다.

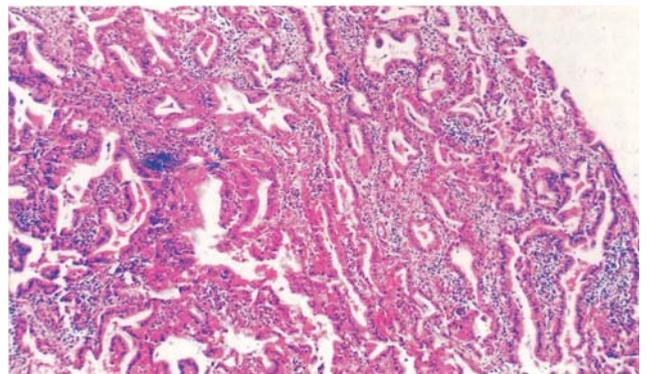


Fig 1 . Microscopic finding of the endometrium (×40)
Well differentiated adenocarcinoma of the endometrium.

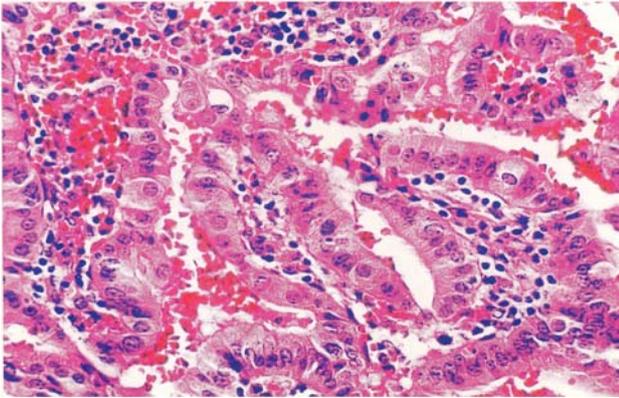


Fig 2. Microscopic finding of the endometrium (×100)
The anaplastic complexed glands show hyperchromatic pleomorphic nuclei.

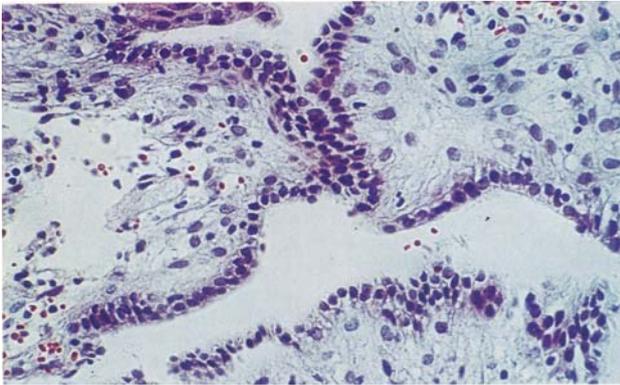


Fig. 3. Microscopic finding of the endometrium after progestin therapy (×100)
The endometrium shows progesterone effect without evidence of carcinoma.

현병력 : 2006년 8월 초 생리가 끝난 후부터 간헐적인 점상 질출혈 지속되어 2006년 9월 중순 마산○○의원 방문하여 자궁내막 소파수술 시행한 결과 분화성이 좋은 자궁내막암으로 나와 2006년 9월 27일 본원으로 다시 전원되었다.

이학적 소견 : 내원 당시 전신상태는 양호하였고 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 78회/min, 호흡수 20회/min로 정상적인 범위였으며, 신장 158cm, 체중 59kg로 경도의 비만을 보였고, 다모증이나 여드름 증상은 없었다. 환자의 골반 내진상 자궁체부는 임신 10주 정도 크기로 커져 있었으며 자궁경부와 양측 부속기에는 이상 소견이 없었다.

혈액 검사 소견 : 혈색소 12.6 g/dl, 백혈구 6,100/μl, 혈소판 330,000/μl 으로 정상 범위였으며, 전해질, 신기능,

간기능, 혈액응고 검사 모두 정상 범위이었다. 에스트라디올 36.24 pg/ml, 난포자극호르몬 5.44 mIU/ml, 황체형성호르몬 9.02 mIU/ml, 테스토스테론 61.95 ng/dl 이었으며, 인슐린 7.31 μU/ml, 프로락틴 9.13 ng/ml, 갑상선자극호르몬 1.93 μIU/ml, 중앙표지자 CA-125 9.42 U/ml로서 모두 정상 범위이었다.

자기공명영상 소견 : 병변은 자궁내막에만 국한된 소견을 보였으며, 자궁근층이나 임파선 전이 소견은 관찰되지 않았다.

PET-CT 소견 : 자궁체부에 국한된 대사항진 소견을 보였으며 대동맥 및 골반 임파선 전이나 골반 밖으로의 전이 소견은 관찰되지 않았다.

수술 소견 : 2006년 11월 9일 개복술을 시행한 결과 자궁은 정상보다 약간 커진 상태였으며 양측 난소는 모두 낭성, 백색 피질의 모습으로 정상 난소보다 2배 정도 커져 있었다. 복수나 유착 혹은 대동맥 및 골반 임파선 종대는 관찰되지 않았고, 환자는 전자궁적출술과 양측 난소난관 절제술을 시행하였으며 대동맥 및 골반 임파선 절제술은 시행하지 않았다 (Fig.4).

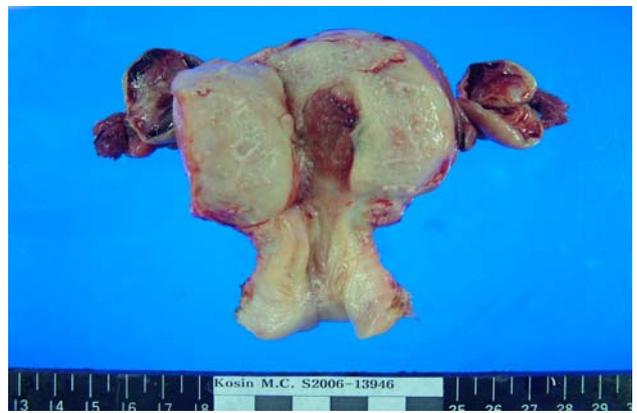


Fig 4. Macroscopic finding of the specimen after total abdominal hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy.

병리학적 소견 : 병변은 조직 분화도가 좋은 자궁내막선암으로서 대부분 자궁내막에만 국한되어 있었다 (Fig.5). 양측 난소는 증식된 난포막 세포와 다수의 작은 낭포가 관찰되어 다낭성 낭포 양상을 보였고 자궁경부에는 특이소견 없었다 (Fig.6).

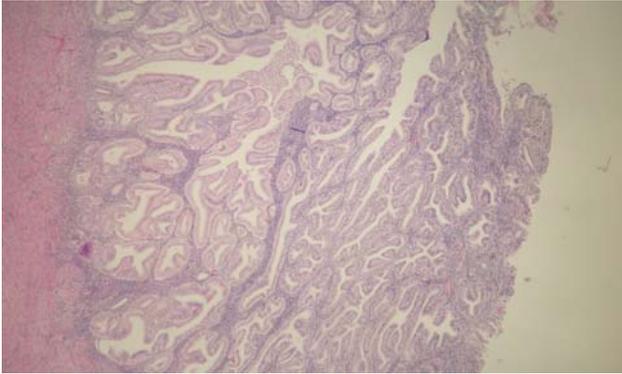


Fig 5. Microscopic finding of the endometrium (×40)

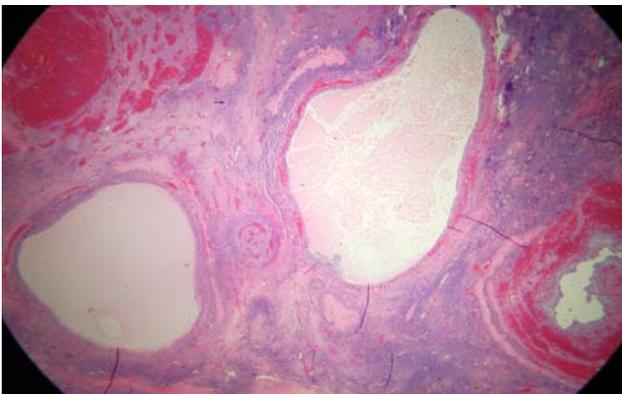


Fig 6. Microscopic finding of the ovary (×10)
The ovary includes multiple small follicles caused by chronic anovulation.

고 찰

자궁내막암은 미국에서 전체 여성에서 발생하는 악성 종양의 4위, 여성 생식기 악성 종양 중에서 1위 질환이며 국내에서는 여성생식기암 3위의 발생율을 보이고 있으나 갱년기 후의 에스트로겐 보충요법, 식생활의 서구화 등으로 인해 그 빈도가 점차 증가되는 추세에 있다. 자궁내막암의 평균 연령은 60세이며, 75% 정도는 50세 이후에 발병하며, 40세 이전의 젊은 여성들에서도 5% 이내의 빈도로 발생하는 것으로 보고되고 있다.¹⁻⁴⁾

자궁내막암은 에스트로겐 의존 여부에 따라 젊은 여성 혹은 폐경전후 갱년기 여성에서 흔한 제 1형 에스트로겐 의존성 자궁내막암과 고령 여성에서 흔한 제 2형 에스트로겐 비의존성 자궁내막암으로 나뉜다. 제 1형은 대부분 프로게스테론 길항작용 없는 에스트로겐의 지속적인 노

출으로 인하여 자궁내막증식증, 자궁내막암으로 발달하는데, 흔히 PTEN 종양억제인자의 변이와 K-ras 종양유발 인자와 관련되어 있으며 예후는 좋은 편이다. 제 2형은 위축성 자궁내막을 기반으로 자궁내막암이 발생하는데 흔히 P53 종양억제인자의 변이와 관련되어 있으며 예후는 좋지 않은 편이다.^{5,6)}

이 중 40세 미만의 젊은 여성층에서는 거의 대부분 에스트로겐 의존성 자궁내막암의 위험인자들과 관련되는데, 대표적인 예가 만성 무배란 증상을 동반한 젊은 여성에서 발생하는 자궁내막암이다. 이러한 젊은 여성들은 에스트로겐과 다양한 성장인자들이 자궁내막에 지속적으로 작용함으로써 자궁내막의 유사분열 활성화, 신생혈관 촉진, 에스트로겐 수용체 증가로 인한 자궁내막증식증과 자궁내막암이 발생한다. 반면 이러한 환자들은 에스트로겐의 작용 중 프로게스테론 수용체 증가 작용으로 인하여 프로게스틴 제제에 대한 치료 반응을 좋게하며 예후도 좋은 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾

젊은 여성에서 발생한 자궁내막암 환자들에 관한 보고를 살펴보면, Coulam 등은 만성 무배란증후군에서 프로게스테론의 주기적인 길항작용이 없는 에스트로겐 작용에 의해 자궁내막증식증이나 자궁내막암이 발생한다고 하였는데, 만성 무배란증후군 1264례를 분석한 결과 자궁내막암이 병발된 경우는 14례로 유병율은 약 1%이며 상대위험도는 대조군에 비해 3.1배로 증가되었다고 보고하였다.³⁾ McGee 등은 40세 미만의 젊은 여성의 자궁내막암 16례 중 사망 3례는 모두 분화가 좋지 않은 자궁내막선암이었으며, 나머지 13례는 대부분 잘 분화된 자궁내막선암으로 모두 재발의 증거없이 생존해 있다고 보고하였다.¹¹⁾ Speert 등은 40세 미만의 젊은 여성의 자궁내막암 14례 중 사망 1례를 제외한 나머지 모두 아주 양호한 예후를 보였다고 하였으며, 사망 1례는 부검을 하지 않아 정확한 분화도를 알 수 없었다고 하였다.¹²⁾ Fechner 등은 다낭성 난소 증후군과 동반된 자궁내막암 47례를 분석한 결과 사망한 4례는 분화가 좋지 않은 자궁내막선암 3례와 혼합중배엽성종양 (mixed mesodermal tumor) 1례이었으며 나머지는 대부분 잘 분화된 자궁내막선암으로 모두 생존하고 있다고 보고하였다.⁸⁾

Kempson 등의 보고에 의하면 젊은 여성의 자궁내막암 22례를 추적 조사한 결과 모두 생존하고 있다고 보고하

었는데, 이처럼 젊은 여성의 자궁내막암이 좋은 예후를 가지는 것은 다음 3가지로 분석하였다.⁹⁾ 첫째로는 이들 22례 중 1례만 자궁근육층으로 침범이 있었으며 나머지는 모두 자궁내막층에 국한된 낮은 병기를 나타내어, 이러한 경우는 아주 좋은 예후가 예상되며 소파수술이나 정상월경을 통해 비정상 자궁내막을 탈락시킴으로써 치료가 가능할 것으로 보였다. 둘째로는 대부분 조직학적으로 병변이 잘 분화되어 있었는데, 17례는 분화도 1, 5례는 분화도 2로서 조직의 악성도가 낮았다. 셋째로는 중증 자궁내막증식증(severe adenomatous hyperplasia)이 잘 분화된 자궁내막암으로 과잉 진단되었을 가능성이 있다고 하였다.

자궁내막암의 일반적인 치료는 일차적으로 수술이 적용될 수 있는 경우 수술을 먼저 시행하여 수술적 병기 설정을 한 뒤, 예후에 영향을 미치는 인자들에 따라 보조적 방사선 치료를 시행하며 경우에 따라서는 항암화학약물 치료나 호르몬 치료를 시행한다. 그런데 임신을 원하는 젊은 여성에서 발생한 자궁내막암이 좋은 분화도를 보이고 자궁내막에 국한되어 있다면 프로게스틴 제제 혹은 배란유도를 이용한 보존적 치료가 여러 저자들에 의해 제안되고 있다.⁷⁻⁹⁾

보존적인 치료에 관한 보고들을 살펴보면, Fechner 등은 다낭성 난소 증후군과 동반된 젊은 여성이 잘 분화된 자궁내막암인 경우에는 낮은 악성도를 나타내기 때문에, 자녀를 원하는 경우에는 배란유도제를 사용함으로써 자궁내막의 병변을 정상으로 환원시킬 수 있다고 제안하였다.⁸⁾ Kempson 등은 잘 분화된 자궁내막암을 가진 젊은 여성에서 자녀를 원할 경우 보존적 치료요법으로 먼저 프로게스틴 투여를 시행한 후 반복 자궁내막검사로 자궁내막의 병변이 정상으로 환원된 것을 확인한 후 규칙적인 배란을 유발시켜 정상 월경이 돌아오도록 하여 임신이 되도록 노력하여야 한다고 주장하였고, 보존적인 호르몬 치료 중 자궁내막이 지속적 병변 혹은 침습성 병변을 나타내거나 추적검사가 불가능한 경우에는 반드시 전 자궁적출술을 시행해야 한다고 하였다.⁹⁾

젊은 여성에서 발생한 자궁내막암의 주된 치료제인 프로게스틴은 강력한 에스트로겐 길항작용을 가지고 있는데, 프로게스틴은 17β -hydroxysteroid dehydrogenase와 sulfotransferase 활성화를 자극하여 에스트라디올을 에스

트론으로 전환시킴으로써 빠르게 제거시킨다. 게다가 에스트로겐의 에스트로겐 수용체 유도 증가 작용을 억제시키고, 또한 에스트로겐을 매개로 한 종양유발인자의 전사작용을 억제한다. 이러한 작용들이 모여 자궁내막을 성장 정체, 쇠퇴, 회복시키게 되는데, 프로게스틴의 작용을 위해서는 수용체의 존재 여부가 효과적인 치료를 위해 중요하다.^{13,14)}

자궁내막암에서 프로게스틴 제제의 효과는 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체와 관계가 있고, 특히 프로게스테론 수용체의 수와 종양조직의 분화도가 프로게스틴 제제 치료의 반응도와 비례한다고 알려져 있다. 폐경 후 여성의 정상 자궁에서 에스트로겐 영향이 없어 프로게스테론 수용체가 발견되지 않는다는 점과는 달리 폐경 전 여성의 정상 자궁에서는 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체가 월경주기에 따른 주기적 변화를 보인다. 그리고 자궁내막암에서 에스트로겐 수용체는 대부분 높은 수치를 나타내고 프로게스테론 수용체의 수치는 분화도가 좋을수록 높다는 점 등이 프로게스테론제 치료의 근거가 되었다.^{15,16)}

초기의 자궁내막암에서 프로게스틴 제제를 사용한 보고들을 살펴보면 Kempson 등은 분화도가 좋은 가임기 연령의 자궁내막암에서 500~1000mg의 Delautin을 1주일에 3회씩 4주간 사용하였고, 2주 후에 다시 자궁내막검사를 시행하여 만족할 만한 결과를 얻었다고 보고하였다.⁹⁾ 이 환자는 이후 2년 동안 3회의 추적검사에서도 정상내막 소견을 보였고, 2회의 정상출산을 한 것으로 보고하였다. Bokhman 등은 평균연령이 28세인 19명의 1기 자궁내막암 환자에서 hydroxyprogesterone caproate를 사용하여 모두 수술이나 방사선 치료 없이 병변을 완치하였다고 보고하였다.¹⁷⁾ Thornton 등도 23세의 분화도가 좋은 자궁내막암 여성에서 4주 마다 norethisterone 10mg을 하루에 2회씩 3주간 사용하여 분화도가 좋은 자궁내막암을 완치시켰다고 보고하였다.¹⁸⁾

Kaku 등은 12명의 초기 자궁내막암 여성에서 medroxyprogesterone acetate 하루 200~800mg 용량으로 평균 7개월 치료하여 75%의 성공률을 보고하였으며,¹⁹⁾ Randall 등은 분화도가 좋은 초기 자궁내막암 환자를 대상으로 megestrol acetate 하루 40~160mg 치료를 시행하여 평균 9개월 후 75%의 환자에서 병변 관해를 보고하였

다.²⁰⁾

프로게스틴 제제 사용에 있어서의 부작용 및 한계점으로는 임신을 원하는 다낭성 난소 증후군의 경우 프로게스틴 제제 투여가 임신에 도움을 주지 않을뿐더러 투약 중지 후 정상으로 환원된 자궁내막암이 재발되는 경우가 있다는 점, 그리고 많은 빈도에서 나타나는 것은 아니나 체중의 증가가 있을 수 있다는 점, 그리고 마지막으로 분화성이 나쁜 자궁내막선암, 육종, 자궁경부 선암 등의 경우에는 적응증이 되지 않는다는 점 등이 있다.¹⁵⁾

저자들의 경우에는 첫 내원시 medroxyprogesterone acetate 150 mg을 근주 시행한 후, 1주일 뒤 자궁내막 소파술 결과상 분화도 1의 자궁내막양 선암이 이전과 동일하게 나타났다 (Fig.1, 2). 이 후 치료 용량을 증가시켜 medroxyprogesterone acetate를 1주일에 200mg씩 4주동안 근육주사한 뒤 자궁내막을 검사 결과 자궁내막암 병변은 사라졌으며 후기 분비기 내막 소견을 보였다. 같은 방법의 치료를 1개월 반복 후 내막 검사에도 내막암 음성 소견을 보여 완치판정을 하였다. 이 후 지속적인 배란 유도제를 사용하여 정상 월경 유지 및 임신 시도를 하였으나 단순 배란유도요법으로는 임신은 되지 않았으며, 결국 타병원에서 6년 후 (1999년 7월) 체외수정을 통해 정상여아를 제왕절개 출산을 하였다.

분만 이후 환자는 지속적인 불규칙한 월경력을 보였으나 정상 월경 유도 치료 혹은 프로게스틴 제제 치료를 받지 않았으며, 결국 분만 후 7년 뒤에 (2006년) 다시 자궁내막암이 발생하여 본원에서 전자궁적출술 및 양측 부속기 절제술을 시행하였으며 대동맥 및 골반 임파선 절제술은 시행하지 않았다. 수술 조직검사 결과 자궁내막에 국한된 잘 분화된 자궁내막양 선암으로 판명되었다.

저자들은 만성 무배란을 동반한 젊은 불임 여성에서 발생한 자궁내막암에서 보존적 치료 요법을 시행하여 임신에 성공하였으며, 그 후 자궁내막에 대한 치료 소홀로 다시 재발한 자궁내막암 1례를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Jemal A, Siegel R, Ward E: Cancer Statistics, 2006. CA Cancer J Clin 56: 106-130, 2006
2. 한국 부인암 등록사업 조사보고서 (2002.1.1-2002.12.31). 대

- 한산부회지 47: 1029-70, 2004
3. Coulam, CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation and associated neoplasia. Obstet Gynecol 61: 403-407, 1983
4. Betson JR, Alford GD. Endometrial adenocarcinoma in women under the age of forty. J Int Coll Surg 36: 43-9, 1961
5. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 15: 10-17, 1983
6. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. Virchows Arch 444: 213-223, 2004
7. Jonathan SB. Berek & Novak's gynecology. 14th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 1343-82.
8. Fechner RE, Kaufmann RH. Endometrial adenocarcinoma in Stein-Leventhal Syndrome. Cancer 34: 444-52, 1974
9. Kempson RL, Pokorney GE. Adenocarcinoma of the endometrium in women aged forty and younger. Cancer 21: 650-62, 1968
10. Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding. Maturitas 45: 1-14, 2003
11. McGee, WB. Carcinoma of the endometrium in women under forty years of age. Obstet and Gynecol 11: 388-90, 1958
12. Speert H. Carcinoma of the endometrium in young women, Surg Gynecol Obstet 88: 332-6, 1948
13. Gurpide E, Gusberg S, Tseng L. Estradiol binding and metabolism in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. J Steroid Biochem 7: 891-6, 1976
14. Kirkland JL, Murthy L, Stancel GM. Progesterone inhibits the estrogeni-induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus. Endocrinology 130: 3223-30, 1992
15. Ehrlich CE, Young PCM, Clearly RE. Cytoplasmic progesterone and estradiol receptors in normal, hyperplastic and carcinomatous endometrium: therapeutic implication. Am J Obstet Gynecol 141: 539-46, 1981
16. Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian GD Jr, Decker DG, Jefferies JA, Edmonson JH. Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 66: 106-110, 1985
17. Bokhman JV, Chepick OF, Volkova AT, Vishnevsky AS. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? Gynecol Oncol 2: 2007-8, 1985
18. Thornton JG, Brown LA, Wells M, Scott JS. Primary treatment of endometrial cancer with progesterone alone. Lancet 2 :207-8, 1985
19. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, 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 167: 39-48, 2001
20. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well -differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. Obstet Gynecol 90: 434-40, 1997