

年轻子宫内膜癌保守治疗的研究进展

张富乐, 凌盼丽, 王轶英, 李雅丽

河南大学附属河南省人民医院妇产科, 河南 郑州 450003

摘要: 近几年子宫内膜癌呈现年轻化趋势, 为保留生育功能, 保守治疗成为研究热点, 但治疗方式和效果各不相同。子宫内膜癌保守治疗主要有孕激素、促性腺激素受体激动剂 (GnRH-a)、芳香化酶抑制剂 (AIs)、二甲双胍、阿司匹林及其他辅助手段治疗, 本文对此进展进行阐述。

关键词: 子宫内膜癌; 年轻患者; 保守治疗; 孕激素; 促性腺激素受体激动剂; 芳香化酶抑制剂; 二甲双胍; 阿司匹林

中图分类号: R 737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)05-0689-04

子宫内膜癌 (EC) 是妇科常见恶性肿瘤之一, 有资料显示, 近年来随着经济的发展, 人们生活习惯的改变, 全球肥胖率的增高, 年轻患者 (<40 岁) EC 发病率呈上升趋势^[1]。传统的手术切除全子宫 + 双附件 + 盆腔淋巴结的方式, 对年轻患者来说无疑剥夺了她们的生育功能, 为了满足年轻患者的生育要求, 保守治疗成为近几年的研究热点, 特此总结近几年来国内外的保守治疗方案, 对此进行综述。

1 孕激素

孕激素在治疗 EC 方面已有半个多世纪, 它主要通过改变细胞周期的分布, 使 G0/G1 期细胞明显增多、S 期减少来诱导细胞凋亡, 从而达到治疗目的^[2]。韩国一项体外研究结果表明, EC 是受孕激素 (P4) 介导的丝裂原诱导基因 6 (MIG-6) 抑制 AKT 磷酸化引起的^[3]。在用药形式上, 有单纯口服和放置宫内节育器两种。Chen 等^[4]回顾性分析 59 例北京协和医院自 2010 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 3 日的复杂性子宫内膜增生和 EC 患者, 口服孕激素治疗 6 个月后有 39 例完全缓解, 33 名准备怀孕的女性有 17 例成功怀孕, 表明口服孕激素治疗对要求保留生育能力的复杂性子宫内膜增生和 EC 患者是有效的, 但肥胖患者的成功率较低。Kim 等^[5]报道了 1 例 13 岁患 II 级子宫内膜腺癌的女童, 采用口服孕激素治疗 8 个月后, 子宫内膜恢复正常形态。Pal 等^[6]回顾性分析 2003 年 1 月至 12 月应用左炔诺酮宫内缓释系统 (LNG-IUS) 治疗非典型增生和早期年轻 EC 患者 32 例, 其中包括 15 例非典型增生患者, 9 例 G1 期 EC 患者, 8 例 2 级 EC 患者, 治疗 6 个月后, 总体有效率为 75%, 说明左炔诺孕酮宫内节育器可以使非正常子宫内膜转化为正常子宫内膜。

口服孕激素的主要缺点是用药剂量大、疗程长及患者依从性差。LNG-IUS 的不良反应主要是阴道出血、月经过少、闭经等月经异常的表现, 也可有良性卵巢囊肿, 一般发生在放置后的前几个月, 但随着用药时间的延长会逐渐减少。为了研究 LNG-IUS 和口服孕激素治疗年轻 EC 哪个效果更优, 朱孝

严^[7]对 31 例年轻子宫内膜非典型增生患者的资料进行研究, 发现 LNG-IUS 治疗后的完全缓解率高达 92.3%。此后吴海、李默等^[8-9]也做了类似的对比研究, 并认为 LNG-IUS 有较好的疗效。Cholakian 等^[10]将口服孕激素和放置 LNG-IUS 保守治疗复杂性非典型增生和 EC 对体重的影响方面进行研究, 得出 LNG-IUS 较孕激素更不易增加体重。因此 LNG-IUS 可作为治疗年轻 EC 的首选方案。

对于同样是 EC 患者为什么达到完全缓解的时间不一样的问题, Yang 等^[11]研究做出了解释, 他们对比有胰岛素抵抗 (IR)、超重者和无 IR、正常体重的 151 例患者子宫内膜不典型增生 (EAH) 接受保守治疗的效果, 所有患者均接受高剂量孕激素联合宫腔镜检查, 治疗 3 个月通过宫腔镜评估治疗效果, 151 例中有 61 例具有 IR, 87 例无 IR, 3 名患者被排除; 148 例患者中有 141 例达到完全缓解, 达到完全缓解的时间有 IR 者为 (8.1 ± 0.5) 个月, 无 IR 者为 (6.1 ± 0.4) 个月。故有 IR、超重与更长的治疗持续时间相关。

2 促性腺激素受体激动剂 (GnRH-a)

GnRH-a 治疗 EC 的作用机制主要是脱敏作用, 即 GnRH-a 先使促卵泡刺激素 (FSH)、促黄体生成素 (LH) 一过性增多而后继续应用则使 GnRH-a 受体下调, 受体下调影响促性腺激素的分泌进而抑制性激素分泌的现象。许多研究都已证实 GnRH 分布广泛, 不仅存在于垂体外组织, 而且在大脑、性腺、子宫内膜等都有分布^[12], 其通过两种途径对靶组织起到抑制作用, 一是下丘脑-垂体-卵巢轴, 二是旁分泌或自分泌的形式^[13]。Tang 等^[14]在体外实验中发现 GnRH-a 能抑制 EC 细胞的增殖。Pashov 等^[15]报道 9 例早期 EC 患者, 连用 9 次 GnRH-a, 在第 3 次注射后置入 LNG-IUS 至少 1 年, 获得了较好的疗效。Minig 等^[16]对 14 例年轻 EC 患者联合使用丙氨瑞林和 LNG-IUS, 缓解率为 57.1%。以上研究表明 GnRH-a 治疗 EC 有一定疗效, 但目前仍处于不成熟阶段, 还有待进一步研究。另外有研究表明, LHRH 受体存在于 80% 的 EC 中表达, LHRH 在

LHRH-受体阳性的癌症中的各种体内、体外模型中显示出抗癌活性^[17]。目前已经开始对 EC 的多国、多中心 III 期研究,有望成为 EC 治疗的靶点。

3 芳香化酶抑制剂(AIs)

AIs 通过抑制雌激素合成途径使雌激素合成减少并可通过减少肿瘤细胞增生增加其凋亡来起到对内膜癌的治疗作用^[18]。常用的 AIs 有来曲唑、阿那曲唑。Barker 等^[19]单纯用阿那曲唑或来曲唑治疗 4 例早期 EC 的患者,连用 1 年,结果显示,患者平均子宫内膜厚度减少为原来的 60% (1.7 ~ 5.3 mm),但遗憾的是其中 2 例患者子宫内膜厚度下降虽然满意,但在治疗 2 年后病变进展,遂行手术治疗;另 1 例患者仍在治疗中,子宫内膜厚度也有减少;1 例患者对 AIs 无反应。Burnett 等^[20]报道 1 例病理组织学类型为 I 型 EC 无肌层浸润的年轻 EC 患者,每日将阿那曲唑 1 mg 和醋酸甲地孕酮 160 mg 联合应用,治疗 6 个月后转为正常子宫内膜;另 1 例年轻肥胖无肌层浸润的患者采用同样治疗方案,3 个月后诊刮回报增殖期内膜。以上研究提示,AIs 与孕激素协同治疗可能较单纯使用孕激素疗效更优。Azim 等^[21]对 1 例年轻但浅肌层浸润的 G2 期的 I 型 EC 患者进行研究,采用 AIs 与孕激素联合治疗,结果仍存在不典型增生,最后行手术治疗,这提示 AIs 与孕激素联合治疗可能对于存在肌层浸润的患者使效果有限。

4 二甲双胍

关于二甲双胍的抗癌机制近几年有多种学说,Collins 等^[22]通过体外实验研究二甲双胍对低级别 EC 细胞增殖的影响,得出二甲双胍是以剂量依赖的方式(10 ~ 200 $\mu\text{mol/L}$)降低细胞的增殖,并且其能消除 E2 对细胞增殖的影响,因为其能显著降低雌激素受体(ER) α 信使 RNA 丰度,具有抑制 mTOR 细胞增殖途径的能力。对于具有胰岛素抵抗的 EC 患者,研究表明,二甲双胍通过抑制蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 可以恢复胰岛素抵抗^[23]。Ashton 等^[24]认为 EC 细胞中氧化磷酸化(OXPHOS)是上调的,因此可用 OXPHOS 抑制剂靶向治疗 OXPHOS 上调的癌症亚型,二甲双胍就是一种 OXPHOS 抑制剂。Gu 等^[25]研究发现将二甲双胍和人参皂甙联合应用具有较强的抗 EC 作用,特别是雌激素依赖的患者。Chu 等^[26]研究二甲双胍与 EC 患者的发病风险和预后的关系,对 7 项研究结果进行系统评价和荟萃分析得出,二甲双胍可以延长 EC 患者的总体存活率并降低复发风险,但对 EC 是否有预防作用尚无定论。Xie 等^[27]对涉及 1 594 例的 8 项研究进行荟萃分析,分析得出二甲双胍可以改善 EC 患者的总体存活率和无进展存活率。Kwon、Guo 等^[28-29]也得出同样的结果。但 Franchi 等^[30]对意大利伦巴第大区医疗保健的病例进行对照研究发现二甲双胍对 EC 的风险无显著影响。Zhou 等^[31]对中国 9 个省份的年轻 EC 患者用二甲双胍和孕酮联合治疗进行分析,通过观察达到完全缓解的时间和完全缓解后到复发或怀孕的时间,该研究纳入 32 例,有 9 例怀孕,8 例使用助孕技术,5 例正常分娩,研究结果显示,二甲双胍联合孕酮治疗非典型子宫内膜增生和 G1 期 EC 在中国是有效的,HbA1C 升高的患者更利

于达到完全缓解,对多囊卵巢综合征(PCOS)的患者效果不佳。瑞典的一项关于二甲双胍和醋酸甲羟孕酮(MPA)联合应用 36 例的研究显示,12 周时 2 例进展;36 周时 29 例达缓解,5 例达部分缓解;38 个月时,3 例获得完全缓解后又复发;3 年无复发生存率为 89%,证明在 MPA 治疗后,二甲双胍可以抑制疾病的复发,但 MPA 联合二甲双胍治疗 EC 需要被进一步研究^[32]。

5 阿司匹林

Takiuchi 等^[33]回顾了 EC 与肥胖之间的关系的证据,常规剂量与低剂量阿司匹林的药理学差异以及阿司匹林的抗肿瘤作用机制,确认阿司匹林对 EC 的治疗效果,并认为阿司匹林降低 EC 死亡率的机制是促进血小板失活和抑制前列腺素 E2 的合成。Qiao 等^[34]对涉及阿司匹林与癌症间的 218 项研究进行荟萃分析,结果显示,阿司匹林的使用与 EC、卵巢癌、乳腺癌、消化系统肿瘤等癌症的风险降低有关。Zhang 等^[35]通过对 4 大数据库进行数据提取和质量评估,得出长期服用阿司匹林仅对肥胖女性有保护作用的结论。但 Ding 等^[36]通过系统搜索电子数据库,共纳入 3 874 例 EC 患者的 7 项观察性研究发现,阿司匹林的使用与 EC 的风险无关。

6 其他辅助手段

6.1 母乳喂养 Jordan 等^[37]通过对 8 981 名患有 EC 的女性和 17 241 名健康对照女性荟萃分析发现,母乳喂养可以降低 EC 的风险。因此,持续鼓励、支持及促进母乳喂养有助于预防 EC。

6.2 低糖饮食 Sieri 等^[38]搜索了 Medline 截止 2016 年 2 月发布的队列研究、病例对照研究和荟萃分析,在队列研究中发现高膳食血糖指数(GI)与乳腺癌和 EC 风险直接相关;在病例对照研究中发现饮食中 GI 与癌症风险之间存在正相关关系。另外有学者也提出在饮食中加入全麦、纤维、水果和蔬菜可降低癌症风险^[39]。

6.3 运动 Armbruster 等^[40]招募早期 EC 参加为期半年的单臂运动干预,并评估其睡眠,研究数据显示睡眠不佳者对 EC 有害,增加运动可以改善这种功能障碍。Haggerty 等^[41]测试基于技术的减肥干预对 EC 的疗效,结果显示,基于技术的生活方式干预可以减轻体重并改善生活质量。Kerr 等^[39]发现体育活动、久坐行为、饮食等生活方式与癌症有关,久坐行为与超过十种类型的癌症有关,其中包括 EC。Borch 等^[42]研究纳入 82 759 名妇女进行关于 EC 与体力活动(PA)之间的关系的研究,结果表明,较高的 PA 水平可以避免 21.9% 的 EC。

综上所述,孕激素在年轻 EC 患者的保守治疗中起着不可替代的作用,GnRH-a、AIs、二甲双胍在联合孕激素治疗过程中也发挥着重要作用,阿司匹林、生活方式等的改变可以作为一种重要的辅助治疗手段。

参考文献

- [1] 魏丽惠. 关于子宫内膜癌筛查的思考[J]. 中国计划生育和妇产科, 2015, 7(1): 26-28.

- [2] 尤俊岭. 孕激素对子宫内癌膜细胞体外增殖、凋亡的影响[J]. 中国医药指南, 2017, 15(19): 53-54.
- [3] Yoo JY, Kang HB, Broaddus RR, et al. MIG-6 suppresses endometrial epithelial cell proliferation by inhibiting phospho-AKT [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 605.
- [4] Chen M, Jin Y, Li Y, et al. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing management with oral progestin for women with complex endometrial hyperplasia and endometrial cancer [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 132(1): 34-38.
- [5] Kim SM, Shin SJ, Bae JG, et al. Endometrial adenocarcinoma in a 13-year-old girl [J]. Obstet Gynecol Sci, 2016, 59(2): 152-156.
- [6] Pal N, Broaddus RR, Urbauer DL, et al. Treatment of low-risk endometrial cancer and complex atypical hyperplasia with the levonorgestrel-releasing intrauterine device [J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(1): 109-116.
- [7] 朱孝严. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜癌前病变的临床研究[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [8] 吴海, 杨学荣, 鄢利梅, 等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜癌前病变患者的临床效果观察[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(17): 4038-4041.
- [9] 李默. 左炔诺孕酮宫内缓释系统对子宫内膜癌前病变治疗的效果研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(2): 105.
- [10] 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.
- [11] Yang BY, Xie LY, Zhang HW, et al. Insulin resistance and overweight prolonged fertility-sparing treatment duration in endometrial atypical hyperplasia patients [J]. J Gynecol Oncol, 2018, 29(3): e35.
- [12] Gründker C, Günther AR, Millar RP, et al. Expression of gonadotropin-releasing hormone II (GnRH-II) receptor in human endometrial and ovarian cancer cells and effects of GnRH-II on tumor cell proliferation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3): 1427-1430.
- [13] 陈文军, 张杏林, 张三元. 碳纳米管丙氨瑞林对子宫内膜癌细胞裸鼠皮下移植瘤生长的影响[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(6): 735-737.
- [14] Tang XH, Yano T, Osuga Y, et al. Cellular mechanisms of growth inhibition of human epithelial ovarian cancer cell line by LH-releasing hormone antagonist Cetrorelix [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(8): 3721-3727.
- [15] Pashov AI, Tskhay VB, Ionouchene SV. The combined GnRH-agonist and intrauterine levonorgestrel-releasing system treatment of complicated atypical hyperplasia and endometrial cancer: a pilot study [J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(7): 559-561.
- [16] Minig L, Franchi D, Boveri S, et al. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women [J]. Ann Oncol, 2011, 22(3): 643-649.
- [17] Engel JB, Tinneberg HR, Rick FG, et al. Targeting of peptide cytotoxins to LHRH receptors for treatment of cancer [J]. Curr Drug Targets, 2016, 17(5): 488-494.
- [18] Sasano H, Sato S, Ito K, et al. Effects of aromatase inhibitors on the pathobiology of the human breast, endometrial and ovarian carcinoma [J]. Endocr Relat Cancer, 1999, 6(2): 197-204.
- [19] Barker LC, Brand IR, Crawford SM. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma [J]. Curr Med Res Opin, 2009, 25(5): 1105-1109.
- [20] Burnett AF, Bahador A, Amezcua C. Anastrozole, an aromatase inhibitor, and medroxyprogesterone acetate therapy in premenopausal obese women with endometrial cancer: a report of two cases successfully treated without hysterectomy [J]. Gynecol Oncol, 2004, 94(3): 832-834.
- [21] Azim A, Oktay K. Letrozole for ovulation induction and fertility preservation by embryo cryopreservation in young women with endometrial carcinoma [J]. Fertil Steril, 2007, 88(3): 657-664.
- [22] Collins G, Mesiano S, DiFeo A. Effects of metformin on cellular proliferation and steroid hormone receptors in patient-derived, low-grade endometrial cancer cell lines [J]. Reprod Sci, 2018 Jan 1. [Epub ahead of print]
- [23] Hanawa S, Mitsushashi A, Shozu M. Antitumor effects of metformin via indirect inhibition of protein phosphatase 2A in patients with endometrial cancer [J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0192759.
- [24] Ashton TM, McKenna WG, Kunz-Schughart LA, et al. Oxidative phosphorylation as an emerging target in cancer therapy [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(11): 2482-2490.
- [25] Gu CJ, Cheng J, Zhang B, et al. Protopanaxadiol and metformin synergistically inhibit estrogen-mediated proliferation and anti-autophagy effects in endometrial cancer cells [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(9): 4071-4082.
- [26] Chu DX, Wu J, Wang KL, et al. Effect of metformin use on the risk and prognosis of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 438.
- [27] Xie WM, Li TJ, Yang J, et al. Metformin use and survival outcomes in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8(42): 73079-73086.
- [28] Kwon JS, Albert AY, Gill S, et al. Diabetic pharmacotherapy and endometrial cancer risk within a publicly funded health care system [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2017, 39(1): 42-48.
- [29] Guo J, Xu K, An M, et al. Metformin and endometrial cancer survival: a quantitative synthesis of observational studies [J]. Oncotarget, 2017, 8(39): 66169-66177.
- [30] Franchi M, Ascitto R, Nicotra F, et al. Metformin, other antidiabetic drugs, and endometrial cancer risk: a nested case-control study within Italian healthcare utilization databases [J]. Eur J Cancer Prev, 2017, 26(3): 225-231.
- [31] 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.
- [32] Mitsushashi A, Sato Y, Kiyokawa T, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer [J]. Ann Oncol, 2016, 27(2): 262-266.

- 医学报, 2014, 29(2): 265-266.
- [18] 陈重捷. 天麻钩藤饮对肝阳上亢型高血压患者血压变异性的影响[J]. 新中医, 2014, 46(3): 52-54.
- [19] 苏丽萍, 裴翠粉. 天麻钩藤饮联合苯磺酸氨氯地平治疗对肝阳上亢型高血压病人血压变异性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(13): 1552-1554.
- [20] 高阳, 丁碧云. 复方天麻降压颗粒治疗肝阳上亢型高血压及血压变异性临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(4): 510-514.
- [21] 张秀静, 赵海滨, 刘子旺, 等. 潜降颗粒对高血压肝阳上亢证患者血压变异性的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(1): 6-8.
- [22] 焦冰洁. 疏肝潜降颗粒对肝火亢盛型高血压病伴焦虑患者 BPV 影响的临床观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2018.
- [23] 郭春晓. 补肾清肝方不同剂型对高血压阴虚阳亢证患者血压变异性及血管内皮功能的干预效应研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [24] 林建华, 林雪, 甘庆雷. 香天麻汤对阴虚阳亢型高血压病患者的血压变异性影响的临床研究[J]. 新疆中医药, 2015, 33(4): 9-11.
- [25] 罗良国, 王肖龙, 郭蔚. 潜阳合剂对围绝经期高血压患者血压变异性的影响[J]. 陕西中医, 2016, 37(3): 266-268.
- [26] 彭国庆, 郑琼莉. 养阴降阳汤对阴虚阳亢型原发性高血压病患者血压变异性的影响[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(21): 157-159.
- [27] 王登芹, 张晓雪, 宋国红. 平肝益阴方对老年阴虚阳亢证高血压患者血压变异性及血管内皮功能的影响[J]. 中国农村卫生事业管理, 2017, 37(12): 1548-1550.
- [28] 赵菁. 潜阳育阴颗粒对老年高血压患者血压变异性的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [29] 李国林, 姜雪, 牛新萍. 半夏白术天麻汤联合西药治疗痰浊中阻型高血压血压变异性随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(9): 131-133.
- [30] 雷震云, 林雪. 半夏白术天麻汤对女性更年期高血压患者的血压变异性分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(5): 499-500.
- [31] 王雪琳, 孙雅琴, 汪家坤, 等. 补肾活血方治疗老年肾虚血瘀型原发性高血压患者的疗效及其对血压变异率和生活质量的影响[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(8): 1134-1137.
- [32] 滕英华, 谢睿, 史先知. 补肾活血汤对老年肾虚血瘀型高血压患者血压变异性和生活质量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(20): 173-177.
- [33] 卿立金, 王创畅, 李荣. 补肾益心片对高血压伴 ED 病人血压变异性及生活质量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(3): 274-278.
- [34] 王宝爱, 黄少君. 通脑活心汤对原发性高血压瘀血内阻证患者血压变异性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12): 195-199.
- [35] 李伟萍, 郑云海, 王君华, 等. 养肝益水颗粒对高血压病早期肾损害的治疗效果及对血压变异性的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(8): 1917-1919.
- [36] 张素义. 稳压颗粒对原发性高血压患者血管内皮功能及血压变异性影响[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(6): 879-882.
- [37] 丛丛, 杨洁. 养血清脑颗粒联合苯磺酸氨氯地平对老年高血压失眠病人血压变异性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(3): 271-274.

收稿日期: 2018-11-12 编辑: 王娜娜

(上接第 691 页)

- [33] Takiuchi T, Blake EA, Matsuo K, et al. Aspirin use and endometrial cancer risk and survival [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(1): 222-232.
- [34] Qiao Y, Yang TT, Gan Y, et al. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 288.
- [35] Zhang DY, Bai B, Xi YZ, et al. Can aspirin reduce the risk of endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(6): 1111-1120.
- [36] Ding YY, Yao P, Verma S, et al. Use of acetaminophen and risk of endometrial cancer: evidence from observational studies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21): 34643-34651.
- [37] Jordan SJ, Na RH, Johnatty SE, et al. Breastfeeding and endometrial cancer risk: An analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(6): 1059-1067.
- [38] Sieri S, Krogh V. Dietary glycemic index, glycemic load and cancer: an overview of the literature [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(1): 18-31.
- [39] Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): e457-e471.
- [40] Armbruster SD, Song J, Gatus L, et al. Endometrial cancer survivors' sleep patterns before and after a physical activity intervention: a retrospective cohort analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 149(1): 133-139.
- [41] Haggerty AF, Hagemann A, Barnett M, et al. A randomized, controlled, multicenter study of technology-based weight loss interventions among endometrial cancer survivors [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2017, 25(Suppl 2): S102-S108.
- [42] Borch KB, Weiderpass E, Braaten T, et al. Physical activity and risk of endometrial cancer in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(8): 1809-1818.

收稿日期: 2018-09-29 修回日期: 2018-10-28 编辑: 王宇