

## ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ С СОХРАНЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ: АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализируются непосредственные и отдаленные результаты гормонального лечения 47 первичных больных раком эндометрия (РЭ) репродуктивного возраста, проводившегося с целью сохранения фертильности без операции в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова с 1975 г., а также данные результатов аналогичного лечения 36 больных, взятые из литературных источников. Суммарные данные литературы и собственных исследований, полученные в результате анализа результатов самостоятельной гормонотерапии 83 больных РЭ без инвазии в миометрий, свидетельствуют, что около 80% оказались чувствительны к гормонотерапии, при этом до 61% имели полную регрессию опухоли эндометрия. У 20% больных после лечения наступила беременность, а у 12% — роды. Почти у половины из 66 больных (48%) после полной регрессии первичного РЭ были обнаружены рецидивы заболевания. Уникальность результатов, полученных в онкогинекологическом отделении НИИ онкологии, определяется большим числом наблюдений и длительностью прослеживания за больными. Представленный анализ данных позволил уточнить показания и условия применения данного метода лечения РЭ: только у больных минимальной высоко дифференцированной аденокарциномой и в специализированных клиниках. Этот метод не исключает своевременного хирургического компонента лечения в случае рецидива и вместе с тем позволяет реализовать репродуктивную функцию.

С последних десятилетий прошлого века наблюдается неуклонный рост заболеваемости РЭ среди женщин экономически развитых стран, где по данным МАИР на 1990 г. она составляла 107/1000 женского населения [16]. Это объясняется прогрессирующим ростом так называемых «болезней цивилизации»: ожирения, сахарного диабета, и связанных с ними эндокринно-обменных нарушений, проявляющихся в гиперлипидемии, ановуляции и гиперэстрогении [2, 6]. По данным популяционного ракового регистра заболеваемость РЭ в Санкт-Петербурге выросла с 1988 по 2000 гг. с 8,1 до 13,8 ‰/1000 [9]. При этом за 2000 год было выявлено 643 новых случаев РЭ [9]. Максимально высокая заболеваемость РЭ наблюдается среди женщин старше 50 лет. Доля женщин репродуктивного возраста составляет среди больных РЭ около 5% [9, 13]. И хотя эта группа больных немногочисленна, для нее очень важно избежать стандартного метода лечения РЭ — радикальной операции экстирпации матки с придатками, что лишает возможности сохранения фертильности, так как по нашим данным до 92% больных РЭ репродуктивного возраста к моменту заболевания не могли иметь детей в связи с бесплодием [1]. Именно у этой возрастной группы больных РЭ особенно часто встречаются такие нарушения, как ожирение и ановуляция, приводящие к бесплодию, и их сочетание в виде синдрома Штейна–Левенталя [4, 10, 12, 13, 17, 33].

Обоснованием возможности органосохраняющего лечения РЭ являются данные о благоприятном клиническом течении заболевания у молодых женщин [4, 7,

14]. К факторам благоприятного клинического течения РЭ, помимо ранней клинической стадии, относят: высокую степень дифференцировки, отсутствие глубокой инвазии миометрия, отсутствие метастазов в лимфатические узлы, пременопаузальный возраст, наличие ожирения и сахарного диабета, позитивные рецепторы эстрадиола и прогестерона [2, 4, 27]. Отдельно выделяют минимальный размер опухоли [7, 30]. При клинико-морфологических сопоставлениях на материале НИИ онкологии обнаружено, что у больных РЭ репродуктивного возраста значительно чаще отмечались факторы, ассоциирующиеся с благоприятным клиническим течением: небольшие размеры (от 0,5 до 2 см) и минимальная (менее 0,5 см) инвазия опухоли, а также преобладание высоко и умеренно дифференцированных аденокарцином. По показателям уровня цитоплазматических рецепторов эстрадиола и прогестерона опухоли обладали большей чувствительностью к прогестагенам.

С момента опубликования в 1968 году первых данных о возможности излечения первичного (РЭ) с помощью прогестагенов [20] прошло более тридцати лет. В НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова эти исследования ведутся с 1975 года. Более чем за 25-летний период в онкогинекологическом отделении Института накопился уникальный опыт органосохраняющего лечения РЭ у молодых женщин. После десяти лет самостоятельной гормонотерапии были представлены аргументы в пользу органосохраняющего лечения минимального РЭ: 1) выраженная гормонозависимость; 2) благоприятное клиническое течение

в молодом возрасте [3, 4, 7]. Подобные исследования проводились и в других клиниках [8, 13, 14, 15, 19-25, 30, 32]. В общей сложности в литературе, помимо данных нашей клиники, обнаружено около 80 случаев применения самостоятельной гормонотерапии у больных РЭ репродуктивного возраста. Тем не менее уникальность исследований, проведенных в нашей клинике, заключается, во-первых, в их приоритетности, во-вторых, в большом количестве наблюдений, в-третьих, в длительности прослеживания за больными.

## Материал и методика

Были анализированы результаты 25-летнего мониторинга больных, подвергавшихся самостоятельной гормонотерапии в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова с 1975 по 1998 гг. Средний возраст больных составил  $28,5 \pm 3,91$  лет (19–38 лет). Микропрепараты биопсийного и операционного материала, полученного от этих больных, были пересмотрены в соответствии с последней международной гистологической классификацией ВОЗ [31]. При пересмотре были определены следующие гистологические типы РЭ: аденокарцинома — у 31 больной, аденоакантома — у 13, аденосквамозный рак — у 3. При гистероскопии или гистерографии во всех наблюдениях были отмечены минимальные формы рака эндометрия (локализованные в верхней трети тела матки и не превышающие 2 см). У 41 из 47 больных по результатам эндокринных исследований имелась ановуляция и гиперэстрогения; они страдали первичным или вторичным бесплодием. 4 больных имели в анамнезе по одной беременности, закончившейся искусственным прерыванием, 6 больных рожали. После завершения клинического обследования начиналась гормонотерапия. 34 больные получали медроксипрогестерона ацетат (МПА, Депо-Провера по 500 мг в/м через день) или оксипрогестерона капронат (ОПК по 500 мг в/м ежедневно). 13 больных получали

комбинированную терапию. Вначале она включала сочетание эстрадиола бензоата + ОПК. Впоследствии эстрадиола бензоат был заменен на тамоксифен по 40 мг перорально ежедневно — 3 месяца, затем по 20 мг — 4–6 месяцев. Индивидуальная чувствительность опухоли к гормонотерапии проверялась с помощью цитологического исследования аспирата эндометрия каждые две недели и штриховой прицельной биопсией через три месяца после начала лечения. Первый этап лечения заканчивался через 3 мес (курсовая доза ОПК или МПА — 25–30 г), когда проводилась повторная биопсия эндометрия. Если при этом обнаруживались элементы карциномы эндометрия, то выполнялась экстирпация матки с придатками. При отсутствии элементов опухоли продолжалась гормонотерапия в течение 6–9 мес (Депо-Провера 500 мг в/м 2 раза в неделю или ОПК 500 мг в/м 2 раза в неделю + тамоксифен 20 мг перорально ежедневно). После окончания второго этапа снова проводилась биопсия эндометрия. Для правильной оценки полного регресса и при обнаружении элементов карциномы выполнялась экстирпация матки с придатками. На третьем этапе лечения создавался монофазный цикл, который индуцировался назначением эстроген-гестагенных контрацептивных препаратов (нон-овлон, овидон) в циклическом режиме в течение 3 мес, на четвертом этапе с целью восстановления овуляции назначали кломифен-цитрат и гонадотропины в течение 3 циклов. Гормоночувствительность РЭ определялась по морфологическим (повышение структурной дифференцировки, появление или повышение секреции, снижение митотической активности) и гистохимическим (снижение активности щелочной фосфатазы, повышение активности кислой фосфатазы, моноаминоксидазы и 17- $\beta$ -сукцинатдегидрогеназы) критериям.

Анализируются также результаты самостоятельной гормоно-

терапии 36 больных РЭ, взятые из литературных источников базы данных Medline с 1960 по 2001 гг., при помощи предметного медицинского указателя MeSH, обеспечивающего полноту поиска. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики: *t*-критерий Стьюдента, *F*-критерий Фишера,  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Использовались также методы линейного корреляционного анализа — критерии Пирсона (*r*), Спирмена ( $r_s$ ), Кендала ( $\tau$ ), коэффициент взаимной сопряженности признаков (*C*), однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), точный критерий Фишера (ТМФ). Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows Release 4.3 Copyright Stat Soft, Inc. 1993).

## Результаты исследования

Двенадцати больным в связи с неполным регрессом опухоли была выполнена экстирпация матки с придатками после проведения первого (6 больных) и второго (6 больных) этапов гормонотерапии (табл. 1). У остальных 35 больных был зафиксирован полный регресс карциномы эндометрия под влиянием гормонотерапии. Этим больным был проведен третий этап лечения: формирование однофазного менструального цикла, который индуцировался назначением эстроген-гестагенных контрацептивных препаратов (нон-овлон, овидон) в циклическом режиме в течение 3 мес, а затем после гистологического контроля состояния эндометрия в целях достижения овуляции был назначен кломифен-цитрат и гонадотропины.

В дальнейшем у 22 из 35 (63%) больных РЭ, имевших полный регресс опухоли под влиянием самостоятельной гормонотерапии, был обнаружен рецидив заболевания

**Причины выполнения радикальных операций у больных, подвергавшихся самостоятельной гормонотерапии по поводу РЭ**

Причины выполнения радикальных операций	Период наблюдения (число оперированных больных)								Всего больных
	I этап 3 мес	II этап 3–6 мес	III этап 6–9 мес	IV этап 12 мес	1–2 года	3–4 года	5–10 лет	11–20 лет	
Неполный регресс	5	6						12	
Рецидив				6	13*	3		22	
Сопутствующая гинекологическая патология	1						1	1	3
<b>Всего</b>	<b>6</b>	<b>6</b>			<b>6</b>	<b>13*</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>36*</b>

\* 35 больных были радикально оперированы и живы без признаков рецидива и метастазов; 1 больная при рецидиве через 3 года от начала лечения отказалась от операции и погибла от метастатического РЭ

(табл. 1). Из них 21 больной по поводу рецидива выполнены радикальные операции: экстирпация матки с придатками — 12, расширенная экстирпация матки с придатками — 9, у трех больных с метастазами в яичники операция была дополнена удалением большого сальника. Все оперированные больные живы без рецидива опухоли. Одна больная отказалась от операции и погибла от распространенного метастатического рака тела матки.

В настоящее время без радикальной операции по поводу рецидива РЭ или сопутствующей гинекологической патологии осталось 11 из 47 больных (23,4%). Из этих 11 больных у семи наступила беременность, которая у пяти пациенток закончилась срочными родами и рождением доношенных здоровых детей через 2–4 года от начала лечения РЭ, а у двух — спонтанным прерыванием на ранних сроках. У одной из этих больных беременность и роды были после клиновидной резекции яичников и консервативной миомэктомии субмукозного фиброматозного узла. Одна пациентка на 2-ом году после лечения Депо-Провера, Тамоксифеном (6 мес), Овидоном (3 мес) и Кломифен-цитратом (3 мес) родила тройню.

Наиболее опасный в плане частоты рецидивов РЭ, согласно

нашим данным, период 3–4 года от начала лечения, когда количество рецидивов и выполненных в связи с ними радикальных операций было максимальным (рис. 1).

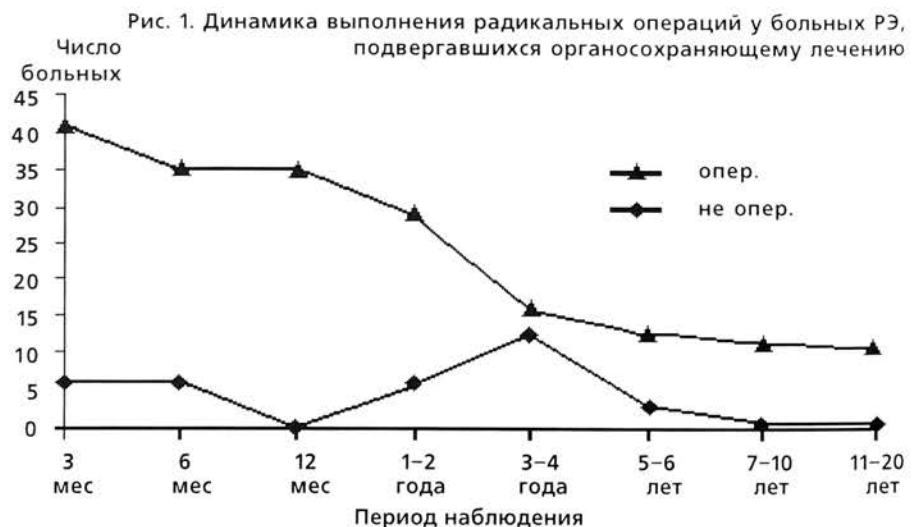
В этот период было оперировано 13 из 22 (60%) больных с рецидивами заболевания (табл. 1). После четырехлетнего периода наблюдения частота рецидивов значительно падает, однако возможность позднего рецидива заболевания и возникновения первично-множественных опухолей обязывает наблюдать за такими больными в течение всей жизни.

У 31 из 36 (86,1%) больных с полным регрессом опухоли в период до 2,5 лет от начала гормонотерапии наблюдалась полная ремиссия заболевания, что позволяет

считать этот период как наиболее благоприятный для беременности и родов. Все пять больных, родившие после лечения доношенных детей, забеременели именно в этот период наблюдения. Четыре пациентки наблюдаются до настоящего времени без рецидива заболевания. Несмотря на то, что частота рецидивов после 4-х лет наблюдения падает, беременности в этот период не наступали: чаще имела место стойкая аменорея.

### Обсуждение

Сложность анализа данных самостоятельной гормонотерапии связана с малочисленностью группы больных, что объясняется сложностью отбора таких пациентов. В целях получения возможно



большой достоверности приводим данные литературы (табл. 2). Исследования возможности самостоятельной гормонотерапии РЭ проводились, начиная с шестидесятих годов прошлого столетия. За этот период в доступной нам литературе имеются данные о 68 больных РЭ. Возраст больных колебался от 15 до 41 года (средний возраст  $27 \pm 7,4$  лет).

Имеются еще данные Е. Г. Новаковой и соавт. [8] о 44 больных РЭ, подвергавшихся гормонотера-

пии без операции, но полученные результаты приведены в литературе вместе с результатами аналогичного лечения больных атипичической гиперплазией эндометрия, не выделяя отдельно больных РЭ, что затрудняет проводить анализ этих данных, поэтому в данной таблице мы их опускаем.

Суммарные данные литературы и собственных исследований, полученные в результате анализа результатов самостоятельной гормонотерапии 83 больных РЭ

без инвазии в миометрий, свидетельствуют, что почти 80% оказались чувствительны к гормонотерапии, при этом более 70% имели полную регрессию опухоли эндометрия. Почти у 20% больных после лечения наступила беременность, а у 13% были роды, при этом одна больная имела две доношенные беременности, закончившиеся родами, а еще одна — трое родов. Почти у половины больных (44%) после полного регресса первичного РЭ были обнаружены

Таблица 2

**Суммарные результаты (литературы и собственных исследований) самостоятельной гормонотерапии РЭ**

Авторы, год	Всего больных n	Чувствительность к ГТ n (%)	Полный регресс опухоли n (%)	Беременность n (%)	Роды n (%)	Рецидив n (%)	Всего радикально оперировано* n (%)
Kempson R. L., Pokorny G. E., 1968	2						2*
O'Neill R. T., 1970	1	1	1	1	1	Н. д.	0
Fechner R. E., Kaufman R. H., 1974	1			—	—		1
Greenblatt R. B., Gambrell R. D., Stoddard L. D., 1982	1	1	1*	0	0	1	1
Farhi D. S., Nosanchuk J., Silverberg S. G., 1986	4	3	3	2***	2***	Н. д.	1
Lee K. R., Scully R. E., 1989	4**	3	3	0	0	Н. д.	1
Kimmig R., Strowitzki T., Muller-Hocker J., et al., 1995	1	1	1	3***	3***	0	1
Kim Y. B., Holschneider C. H., Ghosh K. et al., 1996	7	4	3	0	0	2	5
Kung F. T., Chen W. J., Chu H. H. et al., 1997	1	1	1	0	0	Н. д.	Н. д.
Jobo T., Imai M., Kawaguchi M. et al., 2000	2	2	2	2	2	0	0
Kaku T., Yoshikawa H., Tsuda H. et al., 2001	12	9	9	2	1	2	2
Данные НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, начиная с 1975 г.	47	41	36	9	5	22	36
Всего больных	83	66	60	16 (17)	11 (12)	27	50
n (%)		79,5%	72,3%	19,3%	13,3%	44,3%**	60,2%

\* По поводу первичной резистентности к ГТ

\*\* Процент рецидивов относительно больных с полной ремиссией

\*\*\* Все беременности у одной пациентки

рецидивы заболевания. Всего 60% больных были радикально оперированы либо в связи с первичной резистентностью или неполным эффектом гормонотерапии, либо в связи с рецидивом заболевания.

Наибольший процент резистентности к гормонотерапии наблюдался при умеренно дифференцированной аденокарциноме и аденоакантоме эндометрия ( $\chi^2 = 17.7$ ,  $p < 0.01$ ), что подтверждает необходимость отбора для самостоятельной гормонотерапии только больных высоко дифференцированной аденокарциномой эндометрия.

### Выводы

1. Самостоятельная гормонотерапия минимального РЭ у женщин репродуктивного возраста позволяет достичь полной регрессии опухоли примерно у 70% больных.

2. Восстановление репродуктивной функции увеличивает надежность метода самостоятельной гормонотерапии: 80% больных, родивших доношенных детей, наблюдаются без признаков рецидива заболевания, между тем как у 95% оперированных по поводу рецидива больных не было доношенной беременности и родов.

3. У 86% больных с полной регрессией опухоли под влиянием гормонотерапии в период до 2,5 лет от начала лечения наблюдалась полная ремиссия заболевания, что позволяет считать этот период как наиболее благоприятный для беременности и родов. Все больные, родившие после лечения доношенных детей, забеременели именно в этот период наблюдения, и ни у одной из них не возник рецидив.

4. Наиболее высокий риск рецидива заболевания наблюдается в период от 2,5 до 4-х лет от начала лечения, особенно в случаях отсутствия восстановления фертильности. Этот период времени требует наиболее тщательного мониторинга больных с ультразвуковым, цитологическим и гистологическим контролем со-

стояния эндометрия, матки и яичников не реже одного раза в 3 месяца.

5. Для самостоятельной гормонотерапии следует отбирать больных только минимальной высоко дифференцированной аденокарциномой. Аденоакантомы эндометрия обладают более высоким риском рецидива заболевания и поражения яичников.

6. Длительное прослеживание за больными в нашей клинике показало, что 77% больных после самостоятельной гормонотерапии были радикально оперированы либо в связи с первичной резистентностью или неполным эффектом, либо в связи с рецидивом заболевания, что не позволяет в практической медицине рекомендовать широкое применение лечения РЭ, сохраняющего фертильность. Этот метод может быть применен только в специализированных клиниках при тщательном мониторинге больных, что не исключает своевременного хирургического компонента лечения в случае рецидива и вместе с тем позволяет реализовать репродуктивную функцию. Возможность поздних рецидивов (после 5 и 10 лет) определяет необходимость в случае сохранения матки длительного пожизненного наблюдения за больными.

### Литература

1. Бахидзе Е. В., Максимов С. Я., Чепик О. Ф. Частота бесплодия у больных раком эндометрия // *Вопр. онкол.* — 2002. — № 2.

2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989. — С. 275–336

3. Бохман Я. В., Чепик О. Ф., Волкова А. Т., Вишневский А. С. Возможно ли излечение первичного рака эндометрия I стадии с помощью рогаминонов. // *Вопр. онкол.* — 1982. — № 3. — С. 34–42.

4. Бохман Я. В., Бонтэ Я., Вишневский и соавт. Гормонотерапия рака эндометрия. — СПб.: Гиппократ. — 1992. — С. 120–135.

5. Вишневский А. С., Максимов С. Я., Цырлина Е. В. и соавт. Клинико-эндокринологические особенности минимального рака тела матки // *Новые подходы к лечению гинекологического рака.* — СПб.: Гиппократ. — 1993. — С. 140–146.

6. В. М. Дильман. Эндокринологическая онкология: Л.: Медицина. — 1983. — С. 183–205.

7. Максимов С. Я. Минимальный рак эндометрия. — СПб.: Гиппократ. — 1994. — С. 129–130.

8. Новикова Е. Г., Чиссов В. И., Чулкова О. Н. и соавт. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. — М., 2000. — С. 68–75.

9. Онкологическая помощь населению // Под ред. В. М. Мерабишвили. — СПб., 2001. — С. 32–40.

10. Онкологические аспекты ановуляции // Под ред. Я. В. Бохмана. — Псков, 1980. — С. 21–28.

11. Фильченков А. А., Стойка Р. С. Апоптоз и рак. — Киев: Морион. — 1999. — С. 132.

12. Andrews W. C., Andrews M. C. Stein-Leventhal syndrome with associated adenocarcinoma of the endometrium // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1960. — Vol. 80. — P. 632–636.

13. Crissman J. D., Azoury R. S., Barnes A. E., Schellhas H. F. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger // *Obstet. Gynecol.* — 1981. — Vol. 57. — P. 699–704.

14. Farhi D. S., Nosanchuk J., Silverberg S. G. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years old // *Gynecol. Oncol.* — 1986. — Vol. 68. — P. 741–745.

15. Fechner R. E., Kaufman R. H. Endometrial adenocarcinoma in Stein-Leventhal syndrome // *Cancer.* — 1974. — Vol. 34. — P. 444–452.

16. International Agency for Research of Cancer. WHO. Biennial Report 1996–1997. Lyon: IARC. — 1997. — P. 60–69.

17. Jackson R. L., Dockerty M. B. The Stein-Leventhal syndrome: analysis of 43 cases with special

- reference to association with endometrial carcinoma // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1957. — Vol. 73. — P. 161–173.
18. Jobo T., Imai M., Kawaguchi M. et al. Successful conservative treatment of endometrial carcinoma permitting subsequent pregnancy: report of two cases // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 21. — P. 119–122.
19. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett.* — 2001 Jun 10; 167 (1): 39–48.
20. Kempson R. L., Pokorny G. E. Adenocarcinoma of the endometrium in women aged 40 and younger // *Cancer.* — 1968. — Vol. 21. — P. 650–662.
21. Kerr J. F. R., Wyllie A. H., Currie A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // *Br. J. Cancer.* — 1972. — Vol. 26. — P. 239–257.
22. Kim Y. B., Holschneider C. H., Ghosh K. et al. Progestin Alone as Primary Treatment of Endometrial Carcinoma in Premenopausal Women. Report of Seven Cases and Review of Literature // *Cancer.* — 1997. — Vol. 79. — N 1. — P. 320–327.
23. Kimmig R., Strowitzki T., Muller-Hocker J. et al. Conservative treatment of endometrial cancer permitting subsequent triplet pregnancy // *Gynecol. Oncol.* — 1995. — Vol. 58. — P. 255–257.
24. Kung F. T., Chen W. J., Chou H. H. Conservative management of early endometrial adenocarcinoma with repeat curettage and hormone therapy under assistance of hysteroscopy and laparoscopy. — *Human Reproduction.* — 1997. — Vol. 12. — N 8. — P. 1649–1653.
25. Lee K. R., Scully R. E. Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescents and young women 15 to 20 years of age report of 10 cases // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 1989. — Vol. 8. — P. 201–213.
26. Molecular aspects of cancer and its therapy / Ed A. Mackievich, P. B. Sehgal. — Series «Molecular and cellular biology updates». — Basel, Boston, Berlin: Birhauser, 1998.
27. Morrow C. P., Bundy B. N., Kurman R. J. et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a gynecologic oncology group study // *Gynecol. Oncol.* — 1991. — Vol. 40. — P. 55–65.
28. O'Neill R. T. Pregnancy following hormonal therapy for adenocarcinoma of the endometrium // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1970. — Vol. 108. — P. 318–321.
29. Saegusa M., Okayasu I. Frequent nuclear beta-catenin accumulation and associated mutations in endometrioid-type endometrial and ovarian carcinomas with squamous differentiation // *J. Pathol.* — 2001. — Vol. 194. — P. 59–67.
30. Schink J. C., Rademaker A. W., Miller D. S., Lurain J. R. Tumour size in endometrial cancer // *Cancer.* — 1991. — Vol. 67. — P. 2791–2794.
31. Scully R. E., Bonfiglio T. A., Kurman R. J. et al. Histological typing of female genital tract tumors // World Health Organization International Histological classification of Tumors. — Berlin: Springer-Verlag. — 1994. — P. 39–63.
32. Thornton J. G. Brown L. A., Wells M., Scott J. S. Letter to the editor. Primary treatment of endometrial cancer with progestagen alone // *Lancet.* — 1985. — Vol. ii. — P. 207–208.
33. Tsoutsopoulos G. C. Endometrial adenocarcinoma and the Stein-Leventhal syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1983. — Vol. 147. — P. 844–845.