



# ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Е.В. Бахидзе, С.Я. Максимов, Л.М. Берштейн

ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург

*«Репродуктивное здоровье — это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы и ее функций и процессов»*

*(ООН, сессия в Каире, 1994)*

Формулировка репродуктивного здоровья, предложенная ООН, казалось бы, полностью исключает допустимость ее применения по отношению к больным, страдающим злокачественными новообразованиями. Однако мы стараемся аргументировать далее, что именно эту формулировку необходимо помнить при рассмотрении возможностей сохранения репродуктивной функции у онкогинекологических больных.

По мнению многих гинекологов, злокачественные опухоли крайне редко встречаются у женщин репродуктивного возраста. Действительно, как показывают статистические данные, частота развития большинства злокачественных новообразований, в том числе рака женских половых органов, коррелирует с возрастом: максимально высокая заболеваемость раком вульвы, эндометрия (РЭ) и яичников (РЯ) наблюдается у женщин старше 50 лет. При этом раком вульвы и влагалища крайне редко заболевают женщины репродуктивного возраста. Среди больных РЭ и РЯ доля женщин репродуктивного возраста примерно одинакова и составляет около 5% [1—3]. Несколько иная статистика характерна для больных раком шейки матки (РШМ), заболеваемость которым женщин репродуктивного возраста значительно возросла в последние годы [4—6]. В настоящее время доля женщин репродуктивного возраста среди больных РШМ составляет не менее 12% [1, 6]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что основной контингент женщин, для которых актуальна проблема сохранения репродуктивной функции, составляют больные РШМ, РЭ и РЯ. И хотя эта особая группа больных немногочисленна, для нее очень важно избежать стандартного мето-

да лечения — радикальной операции в объеме экстирпации матки с придатками, что лишает возможности сохранения пациенткой фертильности. Рассмотрим вопрос о возможности сохранения репродуктивной функции применительно к каждой из трех наиболее частых локализаций рака женских половых органов.

## Рак шейки матки

Особенностью РШМ является возможность его выявления в большинстве случаев на ранних стадиях заболевания. Эта возможность определяется, во-первых, визуальной доступной локализацией опухоли, во-вторых, характерным только для РШМ существованием четких этапов злокачественной трансформации эпителия шейки матки от слабой дисплазии до карциномы *in situ* и инвазивного рака. При слабой дисплазии шейки матки (CIN I) хирургическое лечение не проводится. Рекомендуются тест на вирус папилломы человека, скрытую инфекцию, санация нижнего отдела полового тракта и противовирусное лечение. В дальнейшем, после получения трех нормальных цитологических заключений, пациентка должна ежегодно проходить цитологическое скрининговое обследование. При персистенции дисплазии или усугублении ее тяжести показана конизация шейки матки.

Адекватным лечением преинвазивной РШМ (CIN II—III, Ca *in situ*) и микроинвазивном раке (РШМ стадии Ia1) у женщин репродуктивного возраста, согласно современным представлениям, считается конизация шейки матки, которая является одновременно диагностической и лечебной процедурой [7—9]. Основной принцип лечебной конизации — удаление патологической части шейки матки в пределах здоровых тканей. Конизация шейки матки может быть

выполнена с помощью скальпеля и различных приборов, обладающих одновременно режущим и коагулирующим свойствами (электрохирургические, лазерные, радиоволновые, ультразвуковые и др.). При умеренной дисплазии (CIN II) у женщин репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность, возможно выполнение более щадящей радиоволновой или электрохирургической петлевой эксцизии (loop excision), являющейся одновременно биопсией шейки матки [10]. Возможность регресса умеренной дисплазии в 15% случаев и боязнь повреждения шейки матки у нерожавших женщин определяют выжидательную тактику многих гинекологов при обнаружении CIN II. По современным представлениям, эта процедура должна выполняться в случае персистенции умеренной дисплазии в течение 6 мес [10]. При CIN III, Ca in situ и микроинвазивном раке (Ia1) в отличие от умеренной дисплазии конизация шейки матки должна быть широкой и высокой, захватывающей 2/3 цервикального канала.

Недостатком криодеструкции и коагуляции шейки матки при лечении преинвазивной или микроинвазивного рака является невозможность получения биоптата для дальнейшего гистологического исследования. Только при гистологическом исследовании серийно-ступенчатых срезов удаленного конуса можно оценить глубину инвазии опухоли, края иссеченного участка, выявить опухолевые эмболы в лимфатических и кровеносных сосудах, что является обязательным для определения дальнейшей тактики. Наличие опухолевых эмболов в лимфатических или кровеносных сосудах и неопластических клеток в краях иссеченного конуса служит неблагоприятным прогностическим фактором при преинвазивном и микроинвазивном РШМ, свидетельствующим о необходимости выполнения радикальной операции. Полноценное гистологическое исследование можно произвести только в специализированных центрах, следовательно, и лечение РШМ, сохраняющее фертильность, возможно адекватно провести именно там. При соблюдении этих условий можно достичь излечения в 100% случаев [9]. Этот показатель включает в себя и случаи своевременного выполнения радикального лечения при наличии неблагоприятных факторов прогноза или рецидива заболевания.

При Ia2 стадии в отличие от Ia1 не исключена возможность метастазирования в регионарные лимфатические узлы (ЛУ), частота выявления которого, по данным ряда исследований, составляет от 4 до 10% [9, 11]. В связи с этим конизацию признано считать неадекватным лечением РШМ стадии Ia2 [9].

Возможность сохранения репродуктивной функции при условии надежности излечения опухоли у больных этой категории достигается разработанной в последние годы операцией радикальной трахелэктомии с тазовой лимфаденэктомией. Подобная операция была впервые предложена румынским гинекологом E. Aburel [12]; в ее ходе, помимо тазовых ЛУ, удаляют шейку и верхнюю часть влагалища, а остальную часть матки сохраняют. Наибольшее распространение она получила во Франции, где D. Dargent разработал ее наиболее распространенный вариант [13], после чего эта операция стала называться операцией Dargent [14]. С 1994 г. по настоящее время в литературе опубликованы данные о более 500 операций, выполненных по этой методике в различных клиниках мира. E. Weiner и A. Covens [15] провели мета-анализ по результатам таких операций, выполненных у 548 больных в семи различных клиниках мира: у 92 из них была установлена Ia1 стадия РШМ, у 350 — Ib1 стадия, у 27 (5%) больных в удаленных ЛУ были обнаружены метастазы. Суммарная частота интра- и послеоперационных осложнений составила 16%: 55 (10%) больных в связи с наличием опухолевых клеток в крае резекции, либо метастазов в удаленных ЛУ были подвергнуты комплексному лечению, из них 27 (49%) после органосохраняющей операции трахелэктомии была выполнена радикальная гистерэктомия, а 28 (51%) после операции проведена лучевая или химиолучевая терапия.

В результате из 548 пациенток у 487 удалось сохранить матку, из них у 208 женщин в дальнейшем были беременности, которые у 134 завершились рождением живых детей, у 35 — спонтанным абортom, у 3 — внематочной беременностью, у 9 — замершей беременностью. Длительность наблюдения за пациентками составила 47 мес; за это время были выявлены рецидивы РШМ у 5,1% больных, 3,1% умерли от прогрессирования заболевания. Средний период до рецидива составил 27 мес. Среди пациенток с рецидивами заболевания преобладали больные с неблагоприятными прогностическими факторами: железистым или аденосквамозным типом опухоли, размером опухоли >2 см, опухолевыми эмболами в кровеносных и ЛУ, положительными краями резекции (наличие в краях резекции клеток опухоли), метастазами в тазовые ЛУ [15].

Приведенные данные свидетельствуют о возможности сохранения репродуктивной функции у больных РШМ Ia2 и Ib1 стадии при помощи органосохраняющей операции радикальной трахелэктомии с лимфаденэктомией, позволяющей достичь высокой безрецидивной



выживаемости при условии отбора больных с благоприятными прогностическими факторами.

### Рак эндометрия

Сохранение репродуктивной функции особенно важно для больных РЭ, так как от 70 до 92% больных РЭ репродуктивного возраста к моменту заболевания не могут иметь детей в связи с бесплодием, являющимся одним из факторов патогенеза РЭ [8, 16—18]. Обоснованием возможности органосохраняющего лечения РЭ являются высокая гормоночувствительность опухоли и благоприятное клиническое течение заболевания у молодых женщин. К факторам благоприятного клинического течения РЭ, помимо ранней клинической стадии, относят высокую степень дифференцировки, отсутствие глубокой инвазии миометрия, минимальный размер опухоли, отсутствие метастазов в ЛУ, пременопаузу, наличие ожирения и сахарного диабета, наличие рецепторов эстрадиола и прогестерона [8, 17, 19—22].

Высокая гормоночувствительность РЭ позволяет считать эту локализацию рака моделью для разработки гормонотерапии прогестинами и антиэстрогенами [23]. Гормонотерапия РЭ сначала применялась только у больных с метастатическим процессом, затем стали разрабатываться методы адъювантной и неoadъювантной гормонотерапии, включая изучение возможности лечения РЭ только прогестагенами без операции [23—25]. Одним из первых это направление начал разрабатывать Я.В. Бохман в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова [20, 26]. С тех пор в литературе постоянно появляются сообщения о применении гормонотерапии без хирургического лечения у больных РЭ репродуктивного возраста [27—32]. Гормонотерапию проводят такими препаратами, как медроксипрогестерон-ацетат, оксипрогестерон капронат, (в сочетании с тамоксифеном и в монорежиме), мегестрол ацетат [33—36]. Поскольку самостоятельной гормонотерапии подвергается ограниченный контингент больных РЭ, оценить отдаленные результаты в одной клинике сложно. Такое исследование можно провести с помощью мета-анализа, обобщающего данные из разных клиник [28, 30, 37].

Наиболее крупные мета-анализы содержат данные по лечению, соответственно 81 [30] и 83 [37] пациентов. В последний мета-анализ [37] включены и данные собственных исследований, касающиеся 47 больных. В Японии было проведено многоцентровое проспективное исследование, в которое были включены 28 пациенток из 16 институтов [38]. Согласно результатам мета-анализов, морфологический

ответ на гормонотерапию удалось получить у 76% [30] и 72% [37] больных, а по данным многоцентрового исследования — у 55% [38]. Рецидив заболевания возник, по сообщению Р.Т. Ramirez и соавт. [30], у 24%, по данным Е.В. Бахидзе [37] — у 44%, по данным К. Ushijima и соавт. [38] — у 47% больных. По результатам мета-анализов, средний период до рецидива составил 19—21 мес, однако вовремя выполненная гистерэктомия позволяла достичь 100% выживаемости больных. От 19 до 25% пациенток имели беременности после гормонотерапии, а у 13% беременность закончилась срочными родами. Было отмечено, что беременность, закончившаяся срочными родами, благоприятно влияла на исход заболевания: так, среди пациенток без рецидива заболевания у 38% доношенные беременности закончились рождением здоровых детей, в то время как только у одной больной, оперированной по поводу позднего рецидива заболевания, были роды после окончания гормонотерапии [37]. Обнаруженные закономерности указывают на связь восстановления фертильности после гормонотерапии РЭ с эффективностью лечения: восстановление фертильности после самостоятельной гормонотерапии улучшает результаты лечения.

Как было отмечено выше, одними из факторов патогенеза РЭ являются бесплодие и отсутствие родов как проявление ановуляции, поэтому стимуляция овуляции кломифеном и восстановление нормального овуляторного цикла позволяло в ряде случаев достичь желанной беременности [20]. Применение современных репродуктивных технологий позволяет сделать это с большей эффективностью [39—43].

Учитывая опасность рецидивов и, в то же время, возможность излечения больных в случае своевременного выполнения операции, Е.В. Бахидзе и соавт. [44] предложили способ сохранения фертильности у больных с минимальной высококодифференцированной аденокарциномой эндометрия. Этот способ включает гормонотерапию опухоли и отличается тем, что после достижения регресса опухоли в течение не более чем 6 мес от начала лечения проводят не более 3 циклов стимуляции овуляции в течение не более 2 лет от начала лечения. Если восстановить фертильность не удастся, то следует провести радикальное лечение, чтобы избежать возможного рецидива заболевания. Такой подход не только позволяет значительно снизить частоту рецидивов, но и ставит во главу угла не столько сохранение органа, сколько сохранение репродуктивной функции; поэтому к данному методу более

применим термин не органосохраняющего, а «фертильность-сохраняющего» лечения [45].

### Рак яичников

РЯ — самая агрессивная злокачественная опухоль из всех локализаций рака женских половых органов, чаще выявляемая на поздних стадиях заболевания. Вместе с тем частота выявления ранних форм РЯ у женщин репродуктивного возраста составляет приблизительно 30%, тогда как у женщин старше 65 лет — не более 16% [3]. Это позволяет определить контингент больных для выполнения органосохраняющих методов лечения с целью сохранения репродуктивной функции.

Методы органосохраняющего и щадящего лечения РЯ начали разрабатываться с 80-х годов XX века [27, 46—49]. Они касались как уменьшения объема операции до односторонней сальпингоофорэктомии, так и отказа от химиотерапии у больных РЯ ранних стадий. Тем не менее у специалистов не было единого мнения относительно показаний к таким операциям. Одни авторы считали возможным выполнение органосохраняющих операций только при неэпителиальных дисгерминомах, пограничных и высоко дифференцированных (G1) эпителиальных опухолях Ia стадии (кроме серозных, светлоклеточных) и злокачественной опухоли Бреннера [46, 50]. Другие авторы считали допустимым сохранение второго яичника даже при Ic стадии РЯ и низкой степени дифференцировки (G3) опухоли, несмотря на высокую — до 50% — частоту рецидивов [47].

В НИИ онкологии им. проф. Петрова в конце XX — начале XIX века было проведено исследование, цель которого заключалась в обосновании и учете критериев начального РЯ как нового подхода к планированию органосохраняющего лечения у пациенток репродуктивного возраста. В результате исследования было установлено, что выполнение сберегательных операций, позволяющих сохранить фертильность у больных репродуктивного возраста, возможно только при условии соответствия опухоли критериям начального РЯ [51, 52]. К ним относятся стадии Ia, b, кистозный характер опухоли размером не более 10 см, серозный, муцинозный, эндометриоидный гистологические типы (кроме светлоклеточного), высокая степень дифференцировки опухоли, низкая митотическая активность, отсутствие патологических митозов, преобладание клеточного компонента над стромальным [53]. Возможность выполнения сберегающих операций с целью сохранения репродуктивной функции у больных высокодифференцированным несветлоклеточным РЯ Ia, b стадий была

установлена в те же годы в исследованиях, проводимых европейскими и американскими научными центрами, и закреплена в клинических рекомендациях ESMO [54].

Представление о возможности органосохраняющего лечения при неэпителиальных дисгерминомах и пограничных эпителиальных опухолях остается прежним. Во многих центрах больным с пограничными эпителиальными опухолями сохраняют репродуктивную функцию даже при Ic и IIIa стадиях и наблюдают при этом 100% общую выживаемость [55]. При выполнении таких операций лапароскопическим доступом частота рецидивов составляет около 7% [56].

Частота спонтанной беременности после такого лечения по данным литературы составляет 30—60% [37, 52, 55, 57, 58]. Восстановление фертильности у остальных пациенток возможно с помощью современных репродуктивных технологий (стимуляция овуляции или экстракорпорального оплодотворения — ЭКО). Однако вопрос о риске рецидива РЯ после стимуляции овуляции у больных, перенесших одностороннюю сальпингоофорэктомию, остается открытым. Представление о неблагоприятном влиянии стимуляции овуляции на риск развития РЯ связано с овуляторной гипотезой M.F. Fathalla [59], но не находит достоверного подтверждения при проведении эпидемиологических и клинических исследований [37, 60].

В последние годы стали появляться сообщения об успешном восстановлении фертильности с помощью ЭКО у больных с пограничными опухолями яичников (так называемые low malignant tumors). Однако лишь в наблюдениях корейских авторов не отмечали рецидивов после такого лечения у 5 пациенток. По данным авторов, средняя длительность наблюдения до первого цикла ЭКО составила 33 мес, средняя длительность наблюдения после первого цикла ЭКО — 29,6 мес. [61]. M.E. Weiner и соавт. [62] наблюдали рецидив пограничной опухоли яичников после ЭКО у 2 из 7 пациенток. S.J. Fasouliotis и соавт. [63] выявили 3 рецидива у одной из 5 больных, подвергнутых ЭКО после органосохраняющей операции по поводу пограничной опухоли яичника (средняя длительность наблюдения 42 мес). A. Fortin и соавт. [64] наблюдали рецидивы пограничной опухоли яичников после стимуляции овуляции у 4 из 25 больных, перенесших органосохраняющие операции (средняя длительность наблюдения 39,2 мес). Причем у 3 из них было выполнено не удаление, а резекция пораженного яичника (цистэктомия). Достигнуть беременности удалось в 10 из 25 (40%) случаев [64].



Приведенные данные свидетельствуют о необходимости полного удаления пораженного яичника даже при пограничной опухоли. При Ib стадии с этих позиций необходимо удалять оба пораженных яичника. Двустороннюю сальпингоофорэктомию, выполняемую при Ib стадии РЯ, строго говоря, нельзя назвать органосохраняющей операцией, так как при таком объеме яичник не сохраняется. Тем не менее сохранение матки при операции позволяет сохранить фертильность у молодых женщин без риска ухудшения прогноза [52]. После такой операции возможно применение современных репродуктивных технологий с замороженной донорской яйцеклеткой [64–68].

В заключение следует подчеркнуть, что описание всех условий адекватного лечения онкогинекологических больных с сохранением репродуктивной функции невозможно осуществить в рамках одной публикации. Концепция сохранения фертильности при раке женских половых органов, по мнению российских и зарубежных специалистов, не относится к стандартным видам лечения и может быть реализована в полной мере только в ведущих мировых центрах как высокотехнологичный метод лечения [37, 50, 69]. Дальнейшее развитие этой концепции связано с усовершенствованием имеющихся и разработкой новых методов лечения, что позволит приблизиться к сохранению репродуктивного здоровья с тех позиций, которые предложены в формулировке ООН.

## Литература

1. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (1970-2003). /Под ред. В.М. Мерабишвили — СПб. Издательство «Медицинская пресса», 2004. — 240 с.
2. 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.
3. Yancik R. Ovarian Cancer Age Contrasts in incidence, histology, disease at diagnosis and mortality. - *Cancer.* — 1993. — Vol. 71. (Suppl.) — P. 517-524.
4. Munoz N., Magnin D., Alihonou E. International prevalence survey of human papillomavirus markers in cervical cancer tissue and sera. - *International Agency for Research of Cancer. WHO. Biennial Report 1994-1995. Lyon: IARC.* — 1995. P. 74-75.
5. Zhao En-feng, Bao Lei, Li Chao et al. Changes in epidemiology and clinical characteristics of cervical cancer over the past 50 years. — *J. First Med Univ.* — 2005. — V.25 — N. 6. — P. 605-609.
6. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. - Под ред. В.М. Мерабишвили — СПб. Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2007. — 424 с.
7. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989. — 464 с.
8. Morris M., Follen Mitchell M., Silva E.G., Copeland L.J., Gershenson D.M. Cervical conization as definitive therapy for early invasive squamous carcinoma of the cervix. - *Gynecol. Oncol.* — 1993. — V. 51. — N. 1. — P. 93-96.
9. Cervical Cancer. NIH Consensus Statement. — 1996 (April 1-3). V. 14. — N.1. — P. 1-38.
10. Paraskevaidis E., Lolis E.D., Koliopoulos G. et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. - *Obstet. Gynecol.* — 2000. — V. 95. — N 6. — P. 828-831.
11. Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). - *Gynecol. Oncol.* — 1988. — V. 33. — N.2. — 1. — P. 65-72.
12. Aburel E. Colpohisterectomy largita subfundica. In: Sirbu P. /ed. *Chirurgia*

- gynecologica. Bucharest, Romania: Editura Medicala Pub., 1981. P. 714-721.
13. Dargent D., Brun J.L., Remy I. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. - *Society of Gynecologic Oncologists - Abstracts. Gynecol. Oncol.* — 1994. — V. 52. — P. 105-108.
14. Dursun P., LeBlanc E., Nogueira M.C. Radical vaginal trachelectomy (Dargent's operation): a critical review of the literature. - *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2007. — V. 33. — N. 8. — P. 933-941.
15. Beiner E., Covens A. Surgery Insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. - *Nature Clinical Practice Oncology.* — 2007. — V. 4. — N. 353-361.
16. Бахидзе Е.В., Максимов С.Я., Чепик О.Ф. Частота бесплодия у больных раком эндометрия. - *Вопросы онкологии.* — 2002. - № 2. — С. 251-255.
17. Берштейн Л.М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция. - *Практическая онкология.* — 2004. — Т. 5. - № 1. — С. 1-8.
18. Ron E. B., Lunenfeld J., Menczer T. et al. Cancer Incidence in a cohort of infertile women. - *Am. J. Epidemiol.* — 1987. — V. 125. — P. 780-790.
19. Schink J.C., Rademaker A.W., Miller D.S., Lurain J.R. Tumour size in endometrial cancer. - *Cancer.* — 1991. — Vol. 67. — P. 2791-2794.
20. Бохман Я.В., Бонтэ Я., Вишневецкий А.С. и соавт. Гормонотерапия рака эндометрия. — СПб.: Гиппократ, 1992. — С. 120-135
21. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия. — СПб.: Гиппократ, 1994. — С. 129-130.
22. Bonte J. The endometrial adenocarcinoma as a model for hormone-dependency and hormone-responsiveness of gynaecological cancers. - *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1984. — V. 18. — N 5-6. — P. 335-341.
23. Anderson D.G. Progestins in the treatment of endometrial carcinoma. - *Surg. Forum.* — 1965. — V. 16. — P. 398-340.
24. Kempson R.L., Pokorny G.E. Adenocarcinoma of the endometrium in women aged 40 and younger. - *Cancer.* — 1968. — Vol. 21. — P. 650-662.
25. Бохман Я.В. Рак тела матки. — Кишинев: Штиинца, 1972.
26. Bokhman J.V., Chepick O.F., Volkova A.T., Vishnevsky A.S. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? - *Gynecol. Oncol.* — 1985. — V. 20. — N. 2. — P. 139-155.
27. Новикова Е.Г., Сидорова И.С., Антошечкина М.А., Ронина Е.А. Сохранение репродуктивной функции после излечения начальных форм рака шейки матки, эндометрия и яичников - *Российский онкол. журнал.* — 1996. — № 1. — С. 33-37.
28. 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. V.79. N.1. P.320-327.
29. 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. — V. 12. — N. 8. — P. 1649-1653.
30. Ramirez P.T., Frumovitz M., Bodurka D.C. et al. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. - *Gynecol. Oncol.* — 2004. — V. 95. — P. 133-138.
31. Randall T.C., Kurman R.J. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. - *Obstet. Gynecol.* — 1997. — V. 90. — P. 434-440.
32. Sardi J., Anchezar Henry J.P., Panicer G. et al. Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma. - *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 1998. — V. 19. — P. 565-568.
33. Wang C.B., Wang C.J., Huang H.J. et al. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. - *Cancer* — 2002. — V. 94. — P. 2192-2198.
34. Imai M, Jobo T, Sato R. et al. Medroxyprogesterone acetate therapy for patients with adenocarcinoma of the endometrium who wish to preserve the uterus - usefulness and limitations. - *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 2001. — V. 22. — N. 3. — P. 217-220.
35. Yamazawa K, Hirai M, Fujito A. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. - *Hum. Reprod.* — 2007. — V. 22. — N. 7. — P. 1953-1958.
36. 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. — V. 167. — N 1. — P. 39-48.
37. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. — СПб.: «Издательство «ДИЛЯ», 2004. — 288 с.
38. Ushijima K., Yahata H., Yoshikawa H. et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. - *J. Clin. Oncol.* — 2007. — V. 25. — N. 19. — P. 2798-2803...

(Список литературы будет предоставлен редакцией)

Поступила 17.12.2007