

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства

На правах рукописи

ЧАРХИФАЛАКЯН Аревик Вачагановна

**РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ПОСЛЕ КОНСЕРВАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ
И НАЧАЛЬНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ**

3.1.4. Акушерство и гинекология; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Серова Ольга Федоровна
доктор медицинских наук, профессор;
Новикова Ольга Валерьевна
доктор медицинских наук

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И НАЧАЛЬНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	9
1.1. Распространенность начального рака эндометрия (РЭ) и атипической гиперплазии (АГЭ)	9
1.2. Классификация рака эндометрия.....	10
1.3. Факторы риска развития рака эндометрия	15
1.4. Факторы, снижающие вероятность развития РЭ	21
1.5. Диагностика рака эндометрия.....	22
1.6. Терапия рака эндометрия	23
1.7. Возможности профилактики РЭ	39
1.8. Репродуктивные исходы после консервативной терапии рака эндометрия	40
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	49
2.1. Дизайн исследования	49
2.2 Методы исследования.....	51
2.2.1. Общеклиническое исследование.....	51
2.2.2. Патоморфологическое исследование.....	51
2.2.3. Методы статистического анализа	51
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
3.1. Общая характеристика пациенток, включенных в исследование	53
3.2. Особенности течения беременностей и родов у пациенток после консервативного лечения начального РЭ и АГЭ	56
3.3. Исходы беременностей у пациенток сформированных групп	61
3.4. Безрецидивная выживаемость.....	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74
ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	87

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработки

Рак эндометрия (РЭ) занимает первое место среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин. Согласно российскому регистру злокачественных новообразований в 2023 году впервые диагностировано 24 000 случаев РЭ, частота составила 33 случаев на 100 000 женского населения в год. Рак тела матки наиболее часто диагностируется в постменопаузальном возрасте, пик заболеваемости приходится на возрастной интервал от 55 до 60 лет, при этом доля пациенток репродуктивного возраста от 18 до 44 лет составляет 5,2% всех случаев РЭ, что соответствует в абсолютных цифрах 1300 новым случаям в год (Каприн А. Д., 2024).

Частота атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) составляет 133 случая на 100 000 женщин в год (Reed S. D., 2009) и не менее чем у 30% без лечения заболевание прогрессирует в инвазивный РЭ (Kurman R. J., 1985; Lacey J. V., 2017). При выполнении гистерэктомии по поводу АГЭ у 30–50% по результатам гистологического исследования будет установлен инвазивный рак (Trimble C. L., 2006; Doherty M. T., 2020). Эти данные обуславливают необходимость использования единых онкологических подходов в лечении АГЭ и начального РЭ.

В случае развития АГЭ или РЭ в репродуктивном возрасте не менее 80% пациенток на момент установления диагноза не имеют даже одного ребенка (Новикова О. В., 2018), что ставит перед онкологами задачу сохранения фертильности и делает крайне актуальным использование органосохраняющих подходов в лечении. Метод консервативного гормонального лечения с сохранением фертильности АГЭ и РЭ впервые был описан в 1985 году Бохманом Я. В. и на протяжении последующих десятилетий получил существенное развитие как в России, так и за рубежом. При применении современных схем консервативного лечения частота полного ответа составляет не менее 85–95% для АГЭ и 80–90% для начального РЭ (Capalletti H. E., 2022; Новикова О. В., 2021). В соответствии с действующими клиническими рекомендациями МЗ РФ по лечению рака тела матки и сарком матки

(2024) органосохраняющее лечение начального РЭ может быть использовано в практическом здравоохранении.

Важнейшей составляющей любого метода органосохраняющего лечения в онкогинекологии является последующая возможность реализации репродуктивной функции. Частота родов после гормонального лечения АГЭ и РЭ составляет 42–53% (Новикова О. В., 2021; Gallos M. D., 2015), то есть репродуктивные показатели существенно уступают онкологическим, что обуславливает необходимость проведения новых исследований, направленных на повышение эффективности метода органосохраняющего лечения АГЭ и РЭ с сохранением фертильности.

Степень разработанности темы исследования

Результаты проведенных исследований указывают на значимое снижение частоты рецидивов АГЭ и РЭ после гормонального лечения в случаях, если у пациенток после достижения полного ответа были роды (Park P., 2016; Новикова О. В., 2021). Важным фактом является отсутствие влияния ВРТ после лечения на частоту рецидивов, что существенно расширяет возможности для лечения бесплодия у данного контингента больных. Согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ после достижения полного ответа рекомендуется реализация репродуктивной функции в кратчайшие сроки, что обусловлено высокой частотой рецидивов, и возможность применения ВРТ. Несмотря на использование и изучение метода гормонотерапии АГЭ и РЭ в течение нескольких десятилетий, в доступной литературе не представлены данные о частоте прерывания беременностей, наступивших после лечения, не изучены характеристики течения беременностей на различных сроках, отсутствуют сведения об особенностях родоразрешения и состоянии новорожденных. Остается открытым принципиальный вопрос о возможности сочетания рецидива АГЭ или РЭ после лечения с прогрессирующей беременностью. Все вышеизложенное обусловило необходимость проведения исследования по изучению репродуктивной функции после консервативного лечения АГЭ и РЭ.

Цель исследования

Улучшение репродуктивных результатов консервативного лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия у пациенток молодого возраста

на основании изучения особенностей течения беременностей и родов после гормонотерапии.

Задачи исследования

1. Изучить и проанализировать течение и исходы беременностей после консервативного гормонального лечения АГЭ и начального РЭ в зависимости от варианта достижения беременности (спонтанная или после ВРТ).

2. Определить частоту самопроизвольных выкидышей у женщин с АГЭ и РЭ в анамнезе.

3. Провести анализ структуры и частоты акушерских осложнений в I, II и III триместрах беременности. Установить частоту преждевременных родов при беременностях, наступивших самостоятельно или после ВРТ.

4. Определить частоту оперативного родоразрешения и спектр показаний к кесареву сечению после консервативного лечения АГЭ и РЭ.

5. Представить онкологические результаты консервативного лечения АГЭ и начального РЭ у женщин, имевших беременности и роды после завершения гормонотерапии, включая частоту, сроки возникновения и характер рецидивов, а также показатели безрецидивной выживаемости.

Научная новизна исследования

Впервые проведен анализ репродуктивных исходов после консервативного лечения АГЭ и РЭ, включавший оценку течения беременностей и родов. Представлена частота различных исходов беременности в зависимости от метода достижения беременности – самостоятельные или после применения ВРТ. Впервые изучены и систематизированы осложнения I, II и III триместров беременности при самостоятельных беременностях и после ВРТ.

Впервые представлены данные о частоте оперативного родоразрешения, проведен анализ показаний к кесареву сечению после гормонотерапии АГЭ и РЭ, изучены особенности состояния новорожденных у данного контингента больных. Впервые определены показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от метода достижения беременности и исходов беременности после органосохраняющего лечения АГЭ и РЭ.

Практическая значимость работы

Доказана низкая частота рецидивов АГЭ и РЭ у пациенток, имевших беременности после гормонального лечения, независимо от варианта достижения беременности и исхода беременности. Практическая значимость работы составляет отсутствие различий в исходах беременностей и показателях живорождения при спонтанных беременностях или с использованием ВРТ. Установлено увеличение частоты угрозы невынашивания, истмико-цервикальной недостаточности и угрозы преждевременных родов, что обуславливает необходимость скрининга для выявления истмико-цервикальной недостаточности после гормонотерапии. Важным практическим аспектом работы является отсутствие необходимости в наблюдении у онкогинеколога во время беременности. Доказано, что наличие АГЭ и РЭ в анамнезе не следует рассматривать в качестве самостоятельного и основного показания к оперативному родоразрешению. Проведенная оценка состояния новорожденных свидетельствует об отсутствии значимых отклонений у данного контингента больных.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку особенностей анамнеза, характера проведенного противоопухолевого лечения, соматической, менструальной и репродуктивной функции у пациенток с АГЭ и раком эндометрия в анамнезе. Проанализированы особенности течения беременности, родов и неонатальные исходы после онкологического этапа лечения, а также показатели безрецидивной выживаемости. Работа выполнена в дизайне ретроспективного исследования с использованием клинических, гистологических и статистических методов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Беременности после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ характеризуются высокими показателями живорождения вне зависимости от варианта достижения беременности – спонтанная или после применения ВРТ.

2. Течение беременности после органосохраняющего гормонального лечения АГЭ и РЭ характеризуется увеличением частоты угрозы прерывания и преждевременных родов, а также истмико-цервикальной недостаточности.

3. Использование ВРТ для достижения беременности после гормонотерапии и исход беременности не влияют на онкологический прогноз и показатели безрецидивной выживаемости.

Степень достоверности, апробация результатов

Достоверность представленных результатов обеспечена использованием современных методик сбора и обработки исходных данных, применением методов статистического анализа, соответствующих поставленным задачам исследования.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на: IV, V и VI международных междисциплинарных саммитах «Женское здоровье» (Москва, 2020, 2021 и 2022); V Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2021); XIII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2020); конференции «Современные аспекты диагностики и лечения онкологических заболеваний репродуктивной системы в Московской области» (Москва, 2023); IV и V Научно-практических конференциях «Научный авангард» (Москва, 2022, 2023); VII Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2024); VIII Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2025);

Апробация диссертационной работы состоялась на научно-практической конференции кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, с участием врачей акушеров-гинекологов и приглашенных врачей онкологов из клиники АО «Европейского медицинского центра» и кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (протокол № 3/2025 от 15.02.2025).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна работы, в формулировании цели и задач исследования, в сборе, систематизации и обобщении материалов исследования, в анализе полученных результатов, а также в подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертант лично участвовал в анализе медицинской документации, статистической обработке данных, их систематизации и обобщении.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно пунктам 1, 4 и 5 паспорта специальностей.

Реализация и внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную практику ГБУЗ МО Московского областного перинатального центра (главный врач – д. м. н., профессор Серова О. Ф.), в лечебную практику отделения гинекологии и онкогинекологии Центра Женского здоровья АО «ЕМС» (главный врач – Гардашник Р. И.).

Материалы научной работы используются в учебном процессе при подготовке ординаторов, аспирантов на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А. И. Бурназяна ФМБА России.

Публикации результатов. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 6 статей – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 119 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 297 источников, из которых 25 – отечественных, 272 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 10 рисунками, 4 схемами, 1 диаграммой, 17 таблицами.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И НАЧАЛЬНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Распространенность начального рака эндометрия (РЭ) и атипической гиперплазии (АГЭ)

Рак эндометрия является наиболее распространенным гинекологическим раком в странах с высоким уровнем жизни, вторым по распространенности гинекологическим раком в мире и чаще всего развивается в исходе атипической гиперплазии эндометрия [2; 6; 7; 10; 14; 15; 93].

Распространенность гиперплазии эндометрия (ГЭ) составляет примерно 133 случая на 100000 женщин в год [66]. Наибольшая заболеваемость ГЭ приходится на возраст 50–54 года (386 случаев на 100000 женщин), а для атипической гиперплазии и рака эндометрия – на 60–64 года [92].

Согласно данным клинической статистики за последние годы наблюдается прогрессивное увеличение встречаемости рака эндометрия (РЭ). Ежегодно в мире выявляют примерно 382 069 новых случаев болезни и 42000 женщин умирают от нее. Пик заболеваемости приходится на возраст 65–69 лет и составляет 68,7 на 100000 женщин. У 20–25% пациенток РЭ диагностируют в возрасте до 45 лет, у 5% – до 40 лет [45; 93]. Самые высокие стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости выявлены в 2018 году и составляли 19,1 и 22,2 на 100 000 женщин в Северной Америке и Европе соответственно, что связано с большей общей распространенностью ожирения и метаболических нарушений [104; 240; 257; 261].

По данным онкологического регистра в России РЭ в структуре всех других опухолей составляет 8% [6; 7; 8]. В США рак эндометрия развивается у 1–2% женщин и занимает четвертое место по распространенности онкологических заболеваний, уступая раку шейки матки, молочной железы, легких и толстого кишечника [93].

Согласно данным эпиднадзора США (SEER) в период с 2000 по 2011 гг., скорректированная по возрасту частота РЭ была самой высокой у белых женщин (24,3 на 100 000) по сравнению с афроамериканками (19,8 на 100000), латиноамериканками (17,7 на 100000) и азиатками (17,1 на 100000) [167].

Заболеваемость РЭ особенно увеличивается в странах с быстрым социально-экономическим ростом. Глобальное снижение деторождения диктует актуальность пересмотра врачебной тактики с максимально возможным применением щадящих органосохраняющих подходов к лечению онкологических пациенток [1; 3; 9; 17; 18; 72; 169; 272; 273].

1.2. Классификация рака эндометрия

Понятие рак эндометрия объединяет ряд опухолевых новообразований, имеющих различные исходы и прогноз для пациентов.

В 1983 году Бохман Я.В. описал два клинко-патогенетических типа РЭ, выделенных на основании этиологических (эндокринные и метаболические факторы) и гистологических особенностей [46]:

1. 1-й тип: составляет до 65% всех случаев РЭ, развивается в результате длительной чрезмерной эстрогенной стимуляции, представлен преимущественно эндометриоидной карциномой с низкой степенью злокачественности, с меньшей инвазией в миометрий и более благоприятным прогнозом (пятилетняя выживаемость > 85%).

2. 2-й тип: составляют 10–20% карцином, включает разнообразные гистологические варианты агрессивных опухолей (эндометриоидные опухоли 3-й степени, опухоли неэндометриоидной гистологии: серозные, светлоклеточные, муцинозные, плоскоклеточные, переходноклеточные, мезонефрические и недифференцированные) с высокой степенью злокачественности, низкой чувствительностью к прогестагенам и, как правило, плохими прогнозами [46; 47].

Данная классификация не включает светлоклеточные и серозные опухоли эндометрия, однако позволяет представить патогенез развития болезни.

Более 90% случаев РЭ развиваются из эпителия эндометрия, а большая часть из остальных 10% – имеют мезенхимальное происхождение, то есть берут свое начало в миометрии или, реже, в строме эндометрия [37; 38].

Международная гистологическая классификация рака эндометрия (2003) и классификация ВОЗ подразделяет заболевание по морфологическому строению на [19; 271]:

- эндометриоидная аденокарцинома,
- вариант с плоскоклеточной дифференцировкой,
- виллогландулярный вариант,
- секреторный вариант,
- реснитчатоклеточный вариант,
- серозная аденокарцинома,
- светлоклеточная карцинома,
- смешанная аденокарцинома,
- муцинозная аденокарцинома,
- плоскоклеточная карцинома,
- переходноклеточная карцинома,
- мелкоклеточная карцинома,
- недифференцированная карцинома.

В зависимости от степени дифференцировки аденокарциному эндометрия градируют на:

- 1) G1 – высокодифференцированная,
- 2) G2 – умеренно дифференцированная,
- 3) G3 – низкодифференцированная.

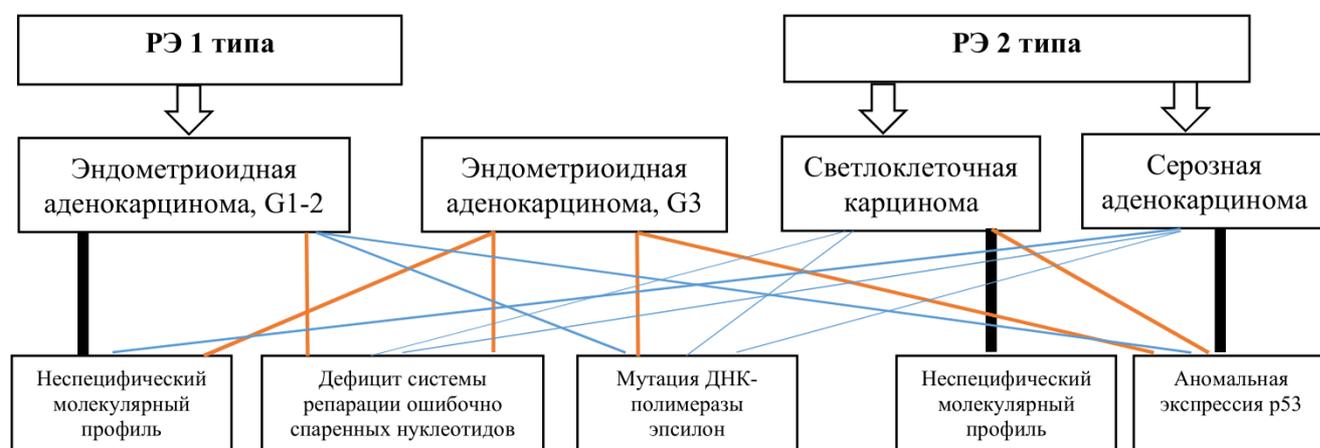
Оценка молекулярных механизмов опухолевой трансформации при развитии рака эндометрия является крайне актуальным, так как позволяет дифференцированно подходить к выбору лечебной тактики, разделяя пациентов, которые могут быть излечены только хирургическим путем и пациентов, имеющих значительный риск местных и отдаленных метастазом, и, следовательно, нуждающихся в адъювантной терапии.

Особенно это важно учитывать при лечении пациенток с начальным раком эндометрия и в случае решения вопроса об органосохраняющей терапии для реализации репродуктивной функции [1; 12; 13; 22].

Расширение представлений о патогенезе развития рака эндометрия за счет уточнения его молекулярного подтипа может позволить пересмотреть профилактическую стратегию и лечебную тактику ведения пациенток.

В 2013 году в рамках проекта Атласа ракового генома (TCGA) были исследованы 370 образцов ткани РЭ с использованием методов секвенирования гена (генетического, транскрипционного и протеомного анализов). При систематизации данных о генетических мутациях, специфических для данного типа опухоли были выявлены четыре молекулярных подтипа, имеющих различные клиничко-патогенетические особенности и исходы [76; 135]. Эти четыре молекулярных подтипа расширили наши представления о патогенезе РЭ, позволили дополнить его классификацию, но пока полностью не интегрированы в рутинную клиническую практику.

В 5-м издании классификации опухолей женских половых органов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованном в 2020 году, предложена новая система молекулярной классификации РЭ относительно традиционной гистоморфологической классификации (Рисунок 1) [271].



Примечание – Линии демонстрируют процентное соотношение в опухолях 1-го и 2-го типов молекулярных подтипов: **■** более 50%; **—** менее 10%; **—** 10–50%

Рисунок 1 – Морфологические и молекулярные параллели при РЭ

Согласно данной классификации, низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома вынесена из опухолей 1 патогенетического типа и рассматривается отдельно, что связано со спецификой молекулярной характеристики опухоли.

Ультрамутированный тип РЭ (мутация ДНК-полимеразы-эпсилон (POLE)) – это стабильный по числу копий рак с повторяющимися мутациями в экзонуклеарном домене POLE, гена, участвующего в репликации и репарации ДНК [70; 133; 178; 226; 254].

Данные опухоли характеризуются самой высокой частотой соматических мутаций (более 100 мутаций на Mb) и составляют 7–9% от всех случаев РЭ.

РЭ данного молекулярного типа чаще всего имеет эндометриоидный гистотип с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией и высокой вероятностью лимфогенной инвазии. Развивается у молодых пациенток без метаболических нарушений и ожирения, и имеет благоприятные отдаленные результаты (пятилетняя выживаемость > 96%) [70; 71; 133; 178; 226; 251].

В настоящее время продолжается проспективное многоцентровое рандомизированное исследование (PORTEC-4a, III фаза), в котором изучается возможность применения иммунотерапии без использования адъювантного лечения у пациентов с ультрамутированным типом РЭ [70; 71; 133; 188].

Гипермутированный тип (микросателлитная нестабильность) – характеризуется низким числом повторяющихся соматических мутаций, но очень высокой мутационной нагрузкой и лимфоцитарной инфильтрацией ткани, развивающимися вторично в связи с дисфункцией продукции белков репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR) [133]. Эпигенетические основы лежат в блокировке MLH1 (mutL homolog1) – гена-супрессора, кодирующего одноименный белок гомолог гена репарации некомплементарных пар нуклеотидов ДНК. Данные мутации могут быть как соматическими, так и зародышевыми (синдром Линча).

Этот молекулярный подтип составляет 28–30% всех случаев РЭ, связан с высокой частотой мутаций в опухоли (> 10 мутаций / МБ) и чувствителен к лучевой терапии. Отдаленный прогноз промежуточный [133; 179; 188; 189].

Опухоли с малым числом копий – это группа геномно стабильного рака с сохраненной продукцией MMR и умеренным числом мутаций, с промежуточным или благоприятным исходом, оставляет 45–50% всех случаев РЭ. В эту группу входит в основном эндометриоидный рак с положительными рецепторами к эстрогену и прогестерону, и хорошим ответом на гормональную терапию.

Опухоли с большим числом копий (серозоподобные) – это четвертая молекулярная подгруппа, имеющая выраженные изменения соматических клеток и разнообразные мутационные профили, аналогичные high grade карциномам яичников

и базальноклеточной карциноме молочной железы. В 92% выявляются мутации в опухолевом белке p53, в 20% – присутствует амплификация рецептора-2 эпидермального фактора роста человека (HER2) [178; 251].

Данный молекулярный тип характерен для 97% серозного рака, 5% эндометриоидной карциномы низкой степени и 19,6% высокой степени, с показателями 5-летней выживаемости менее 50%. Для пациентов лучшие результаты были получены при сочетании лучевой с химиотерапией [48].

Клетки, которые возникают в результате атипичной гиперплазии эндометрия, могут быть связаны с любым из четырех молекулярных подтипов, что отражает общность их патогенеза [180; 232; 255].

Эндометриоидная аденокарцинома является наиболее распространенным вариантом РЭ, составляя 75–80% всех случаев. Она может быть всех четырех молекулярных подтипов, что указывает на генетическую гетерогенность в пределах одного гистологического типа [31; 34; 135; 266].

Большинство эндометриоидных карцином дифференцированы (G1 или 2), диагностируются на ранней стадии и имеют хороший прогноз [34]. Примерно 5% карцином имеют мутации p53 с худшим прогнозом [2; 22; 266].

Серозная карцинома эндометрия является вторым по распространенности типом РЭ, составляет приблизительно 10% случаев. Подавляющее большинство опухолей относятся к молекулярному подтипу с мутацией p53, а амплификация HER2 встречается редко [98]. Опухоль часто диффузно инфильтрирует миометрий и может иметь обширную инвазию в лимфоваскулярное пространство и брюшину, подобно карциноме яичников. Однако часто это опухоль ограничена эндометрием (или полипом) с минимальной инвазией в миометрий и отсутствием рецидивов после хирургического лечения, что обуславливает ее хороший прогноз.

Светлоклеточная карцинома – это редкий подтип РЭ, составляющий < 5% и чаще всего выявляющийся в постменопаузе [84; 99].

Может относиться к любому из четырех молекулярных подтипов. Светлоклеточные карциномы с мутацией POLE имеют наиболее благоприятный прогноз, в то

время как светлоклеточные карциномы с мутацией p53 характеризуются агрессивным течением и худшим прогнозом [134; 151; 260].

Смешанная карцинома имеет, по крайней мере, два различных гистологических компонента, обычно эндометриоидный и неэндометриоидный высокой степени дифференцировки (серозный, светлоклеточный). Эти новообразования почти все клональны, т. е. являются примером морфологической изменчивости внутри одного молекулярного подтипа.

Недифференцированная карцинома – это новообразование без железистой или плоскоклеточной дифференцировки. Большинство клеток экспрессируют эпителиальные антигены (цитокератин).

Дедифференцированные карциномы представлены эндометриоидным раком 1-й или 2-й степени по классификации FIGO и прилегают к участкам недифференцированной карциномы. Недифференцированные и дедифференцированные карциномы часто имеют дефицит MMR, мутации в генах, кодирующих белки неферментированного комплекса обмена сахарозы (SWI/SNF), и, в большинстве случаев, не имеют мутаций в p53. Эта категория новообразований является наименее изученной [49; 193; 199; 259].

Карциносаркома (злокачественная мюллеровская смешанная опухоль) – это крайне агрессивная карцинома, на долю которой приходится < 5% РЭ. Подавляющее большинство карциносарком относятся к молекулярному подтипу мутаций p53 (90%), но могут иметь и другие молекулярные подтипы [74; 77; 85; 102; 131; 135; 164; 180; 186; 193; 199; 259; 271].

1.3. Факторы риска развития рака эндометрия

Факторы риска РЭ многообразны и включают: ранее менархе, позднюю менопаузу, отсутствие родов, ожирение, наличие сахарного диабета 2-го типа, ановуляцию, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и монотерапию эстрогенами (Таблица 1) [5; 21; 23; 25; 82; 106; 175; 176; 287].

Таблица 1 – Факторы риска развития гиперплазии и рака эндометрия

Монотерапия эстрогеном
Ожирение
Хроническая ановуляция (в т. ч. при СПКЯ)
Увеличение возраста
Отсутствие родов в анамнезе
Раннее менархе
Поздняя менопауза (после 55)
Эстрогенпродуцирующие опухоли яичников
Генетическая предрасположенность к раку (в т. ч. синдром Линча)

РЭ подразделяется на два основных типа, которые имеют разные клинико-патологические характеристики и факторы риска [74].

РЭ 1-го типа развивается в связи с длительной чрезмерной экзогенной или эндогенной эстрогенной стимуляцией. Факторами риска РЭ 2-го типа (эндометриоидный рак G3 по FIGO, неэндометриоидный РЭ [серозный, светлоклеточный, смешанный, недифференцированный, карциносаркома]) являются низкий индекс массы тела, небелая раса и пожилой возраст. Эти новообразования нечувствительны к эстрогенам, часто развиваются в атрофической эндометрии и имеют плохой прогноз. Причина увеличения случаев РЭ 2-го типа в настоящее время неизвестна [74].

Экзогенным источником эстрогенов является системная терапия препаратами, вводимыми любым путем (перорально, трансдермально, вагинально) без одновременного применения прогестерона. По данным метаанализа, включившего ряд рандомизированных исследований, было доказано, что монотерапия эстрогенами в постменопаузе повышает риск развития гиперплазии эндометрия почти в 2 раза (терапия в течение 1 года – OR 8,4; в течение 18–24 месяцев – OR 2,4) [110]. Многочисленные исследования случай – контроль и проспективные исследования показали повышенный риск РЭ у пациентов, которые использовали только эстрогены, с увеличением относительного риска от 1,5 до 10 раз в зависимости от дозы и продолжительности лечения. Абсолютный риск РЭ у пациенток в постменопаузе

составляет примерно 1 на 1000, то есть абсолютный риск рака у женщин, принимающих эстрогены без прогестерона, увеличивается до 1 к 100. Вагинальное введение эстрогена в низких дозах не сопровождается значимой системной абсорбцией и не оказывает неблагоприятного воздействия на эндометрий [244].

Тамоксифен (селективный модулятор рецепторов эстрогена), обладает как агонистическими, так и антагонистическими свойствами в зависимости от органа-мишени и уровня эстрогенов в крови. В постменопаузе на фоне гипоэстрогемии он действует на эндометрий как агонист, тогда как в пременопаузе (при более высоком уровне сывороточных эстрогенов) – как антагонист. В результате использования тамоксифена увеличивается риск РЭ у пациенток в постменопаузе и напрямую зависит от дозы и продолжительности терапии [73; 81].

Эндогенными причинами гиперэстрогемии являются ожирение, хроническая ановуляция и синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

Высокий уровень эндогенного эстрогена у женщин с ожирением связан с чрезмерным превращением андростендиона в эстрон и ароматизации андрогенов в эстрадиол в периферической жировой ткани. Доказано, что концентрация ароматазы возрастает по мере увеличения возраста и массы тела, а хронический избыток эстрогена стимулирует пролиферацию эндометрия на протяжении всего менструального цикла [82].

Также, у женщин с ожирением снижен уровень циркулирующего глобулина, связывающего половые гормоны (что приводит к повышению активности стероидных гормонов), повышена концентрация инсулиноподобного фактора роста и его связывающих белков, сформирована инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которые способствуют увеличению риска развития РЭ [73; 107; 177; 247; 275; 295].

Ожирение и СПКЯ приводят к хронической ановуляции, снижению продукции прогестерона и, как следствие, дефициту его тормозящего действия на пролиферацию эндометрия. Один мета-анализ, включивший более 3 миллионов женщин, продемонстрировал значительное увеличение риска развития РЭ (отношение рис-

ков 1,59, $p < 0,0001$) на фоне увеличения ИМТ на 5 кг/м^2 [175]. Более того, ожирение ассоциировано с увеличением риска РЭ среди молодых женщин (< 40 лет) [175; 176; 183; 287].

В тоже время по данным Авасовой Ч. А. клиническое течение РЭ и АГЭ в репродуктивном возрасте характеризуется относительно небольшим процентом пациенток с ожирением (27%), высокую частоту бессимптомного течения (55%) и сочетания с бесплодием (30%) [1].

В исследовании Dossus L. сообщалось о распространенности ожирения у 43,8% пациенток до 40 лет с раком эндометрия по сравнению с 18% у женщин старше 40 лет [82]. Вместе с синдромом поликистозных яичников вне зависимости от наличия ожирения увеличивает риск РЭ в 2,7 раз [89].

У пациенток с ожирением часто определяются и другие метаболические нарушения, усиливающие пролиферативное действие эстрогена на эндометрий. Так, инсулинорезистентность, сахарный диабет и артериальная гипертензия являются независимыми факторами риска РЭ [106; 109; 119; 124; 200; 208] (Рисунок 2).

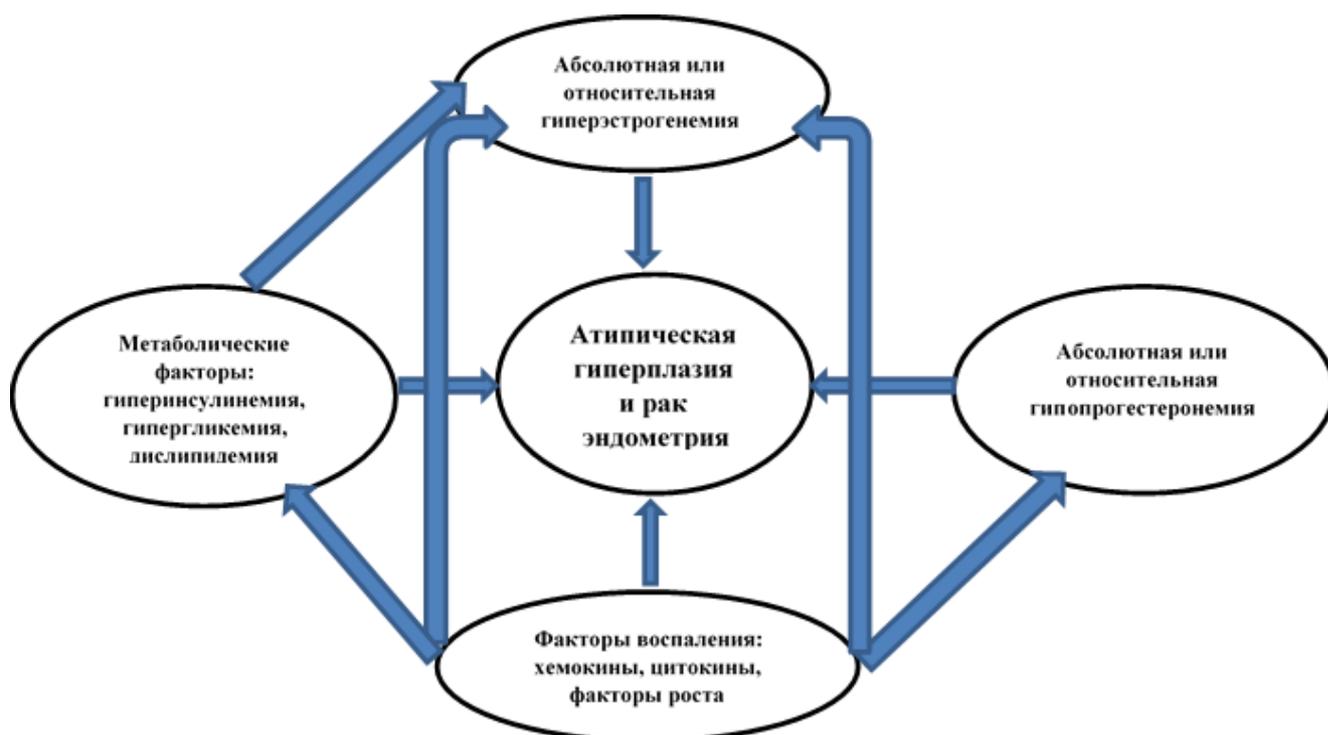


Рисунок 2 – Факторы риска развития гиперплазии и рака эндометрия

Доказано, что клетки РЭ 1-го типа экспрессируют на своей поверхности рецепторы к инсулину и инсулиноподобному фактору роста, что предполагает участие данных гормонов в развитии злокачественного процесса [291].

Женщины с ожирением 3-й степени (ИМТ > 40 кг/м²) более подвержены развитию эндометриоидного рака, чем женщины с ИМТ > 30 кг/м² [91]. Смертность от РЭ у них в 6,25 раз выше, чем у женщин с нормальной массой тела [56]. На данный момент точно не известно, происходит ли увеличение смертности из-за влияния избытка эстрогенов на процессы метастазирования или же причиной является общий отягощенный коморбидный фон.

Анализ результатов 10 когортных и 14 исследований случай-контроль, включивших более 14000 пациенток с РЭ и более 35000 пациенток группы контроля, позволил рассчитать шансы развития РЭ 1-го типа в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). При избыточном весе (ИМТ 25,0–30,0 кг/м²) – ОР составил 1,5, при ожирении 1-й степени (ИМТ 30,0–35,0 кг/м²) – ОР 2,5, при ожирении 2-й степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²) – ОР 4,5 и при ожирении 3-й степени (ИМТ $\geq 40,0$ кг/м²) – ОР 7,1 [59].

Для РЭ 2-го типа ОР при избыточном весе составил 1,2; при ожирении 1-й степени – 1,7; 2-й степени ОР 2,2 и при ожирении 3-й степени – 3,1. По данным других исследований было показано, что ожирение ассоциировано с риском рака эндометрия в возрасте до 45 лет, а избыточная масса тела не влияет на вероятность его развития [105; 118; 168; 220].

При морбидном ожирении чаще выявляются агрессивные гистологические варианты опухоли с худшими показателями выживаемости [56; 118; 220].

Менопаузальный период и СПКЯ являются двумя наиболее распространенными клиническими состояниями, сопровождающимися ановуляцией с абсолютной гиперэстрогемией. Именно этот фактор способствует развитию гиперплазии и рака эндометрия.

Отсутствие беременности и/или бесплодие не являются самостоятельными факторами риска РЭ, а реализуют их через длительность эстрогенного воздействия на матку, ановуляцию или за счет других причин, вызывающих бесплодия.

Эстрогенпродуцирующие опухоли яичников (гранулезоклеточные) в 25–50% случаев сочетаются с гиперплазией и в 5–10% – с РЭ [91; 168; 239].

Раннее менархе и поздняя менопауза связаны с повышением риска развития РЭ в связи с увеличением суммарного времени воздействия эстрогенов на ткань [8; 23; 28; 91; 97].

Синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак) – ауто-сомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией зародышевой линии в одном из нескольких генов, отвечающих за синтез белков репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR). У пациенток с синдромом Линча риск развития РЭ в течение жизни достигает 71% по сравнению с 2,7% риском в общей популяции. Суммарно, РЭ, обусловленный синдромом Линча, колеблется от 2 до 5% от всех пациенток [97]. Возраст диагностики РЭ у пациентов с синдромом Линча составляет 46–54 года и опухоль чаще всего представлена эндометриоидной карциномой.

Другим наследственным фактором является синдром Каудена (болезнь Каудена или синдром множественной гамартомы). Это ауто-сомно-доминантное заболевание, при котором имеется мутация в гене супрессоре опухоли РТЕН. Для пациенток характерны распространенные кожно-слизистые поражения, миома матки и повышен риск рака эндометрия, молочной железы, щитовидной железы, толстой кишки и почек. Риск РЭ в течение жизни у них составляет 13–19% [137; 193; 221; 227].

Имеет значение и семейный анамнез. В метаанализе 16 исследований было показано, что наличие заболевания у родственников первой линии повышает вероятность развития РЭ примерно в 1,5 раза (относительный риск 1,82; 95%-й ДИ 1,65–1,98). Совокупный риск РЭ до 70 лет составляет 3,1% по сравнению с 2% в общей популяции [227].

Обнаружено небольшое увеличение риска развития РЭ у женщин с наличием мутации в генах BRCA1-2. Однако большинство случаев ассоциировано с применением тамоксифена.

В стадии обсуждения находится влияние других факторов, таких как фитоэстрогены, облучение органов малого таза и сопутствующие соматические заболевания. Фитоэстрогены – это нестероидные соединения, которые встречаются во

многих растениях, фруктах и овощах и обладают как эстрогенными, так и антиэстрогенными свойствами [221; 280].

Совокупность результатов обсервационных исследований свидетельствует об отсутствии повышенного риска гиперплазии и рака эндометрия при использовании фитоэстрогенов. В метаанализе семи исследований случай–контроль и когортных исследований, включивших более 3500 пациентов с РЭ, высокое потребление сои было связано с 30% снижением риска РЭ (OR 0,70; 95%-й ДИ 0,57–0,86) [138].

Облучение органов малого таза при лечении рака прямой кишки может повысить риск развития РЭ (2,8 против 1%, скорректированное отношение рисков 3,06; 95%-й ДИ 2,1–4,4) [263].

1.4. Факторы, снижающие вероятность развития РЭ

Использование эстроген-гестагенных оральных контрацептивов (ОК) снижает риск РЭ на 30–40%, а прогестин-содержащие контрацептивы обеспечивают еще большую защиту [35; 177; 292].

Риск РЭ обратно пропорционален возрасту наступления первой беременности и родов. Наличие беременности связано со снижением риска развития заболевания, вне зависимости от ее исхода: в случае искусственного аборта скорректированный относительный риск составляет 0,53 (95%-й ДИ 0,45–0,64), а в случае родов – 0,66 (95%-й ДИ 0,61–0,72) [249]. Кроме того, каждая последующая беременность связана с дополнительным снижением риска РЭ.

Вынашивание ребенка в более старшем возрасте, независимо от количества детей и других факторов, также снижает риск РЭ [249]. Было обнаружено значительное снижение риска в течение пяти лет после последних родов (отношение шансов 0,87; 95%-й ДИ 0,85–0,90). У пациенток, которые в последний раз рожали в возрасте от 35 до 39 лет, риск снижался на 32% (95%-й ДИ 0,61–0,76) [249].

Грудное вскармливание, вне зависимости от его продолжительности, связано с 11% снижением риска РЭ (OR 0,89; 95%-й ДИ 0,81–0,98) [146].

Курение сигарет также ассоциируется со снижением риска развития РЭ у пациентов в постменопаузе, но не в пременопаузе. Предполагаемый механизм этого эффекта заключается в том, что курение стимулирует метаболизм эстрогенов в печени, что снижает их уровень в крови [294].

Физическая активность и низкожировая диета способствуют снижению риска развития РЭ [197; 236]. Было предложено несколько возможных механизмов для объяснения связи между высоким уровнем физической активности и снижением риска рака. К ним относятся, прежде всего, снижение вероятности развития или степени выраженности ожирения, а также благоприятные изменения иммунной системы, нормализация уровней половых гормонов и факторов роста [236].

Мета-анализы сравнительных исследований продемонстрировали снижение риска РЭ, пропорциональное количеству потребляемого кофе и зеленого чая [44; 108; 197].

1.5. Диагностика рака эндометрия

Рак эндометрия – это гистологический диагноз, который устанавливается на основании изучения ткани, полученной в результате биопсии эндометрия, выскабливания стенок полости матки или гистерэктомии [2; 25].

Морфологический метод на сегодняшний день является золотым стандартом диагностики РЭ. В качестве дополнительных методов активно используются трансвагинальное УЗИ, позволяющее измерить толщину эндометрия и визуализировать предполагаемые очаговые структурные изменения матки. По данным Американского колледжа акушеров-гинекологов (ACOG), трансвагинальное УЗИ является наиболее эффективным диагностическим методом у пациенток в постменопаузе при толщине эндометрия более 4 мм [36].

Получение достаточного количества ткани эндометрия является ключевой в оценке гистологического строения и степени злокачественности опухоли. Наиболее информативным является проведение отдельного диагностического выскабливания, а не аспирационной биопсии эндометрия. Биопсия эндометрия эффективна для диагностики РЭ (чувствительность 99,6% у пациенток в постменопаузе

Решения вопроса о необходимости проведения адъювантной терапии РЭ основывается на клинико-морфологических данных (стадия, дифференцировка, размер опухоли и возраст пациентки). Всем женщинам с очевидно резектабельным раком проводится хирургическое лечение, особенно если нет подозрений на наличие метастазов. Для женщин, перенесших операцию, выбор адъювантной терапии стратифицирован на основе риска рецидива заболевания, который основывается на стадии заболевания и гистологическом строении опухоли [25]. На этом основании выделены РЭ низкого, среднего и высокого риска [76; 150].

Рак эндометрия низкого риска:

- рак, не относящийся к гистологическому типу высокого риска (светлоклеточный, серозный или карциносаркома);
- умеренно- и высокодифференцированная опухоль (G1-2);
- опухоль ограничена эндометрием или имеется инвазия в миометрий менее 50%, и без распространения на лимфоваскулярное пространство.

Общая вероятность рецидива при РЭ низкого риска минимальна и адъювантное лечение не показано.

Рак эндометрия среднего (умеренного) риска:

- рак, не относящийся к гистологическому типу высокого риска (светлоклеточный, серозный или карциносаркома);
- умеренно- и высокодифференцированная опухоль (G1-2) с инвазией в миометрий менее 50%;
- умеренно- и высокодифференцированная опухоль (G1-2) с инвазией в миометрий более 50% (стадия IB) или распространение на строму шейки матки (стадия II);
- аденокарцинома 3-й степени и поражение менее половины миометрия.

Пациентки этой группы имеют более высокий риск рецидива, чем с опухолями низкого риска.

К раку эндометрия высокого риска относятся женщины с III стадией и более, независимо от гистологического строения опухоли и степени ее дифференцировки, а также при наличии серозной или светлоклеточной карциномы. Пациенты

с этими типами рака эндометрия после хирургического этапа показана адъювантная терапия (рекомендации GOG-258 и PORTEC-3) [76; 150].

Прогноз при РЭ определяется в первую очередь стадией заболевания и гистологическим строением опухоли. У большинства пациенток прогноз благоприятный, так как заболевание преимущественно диагностируется на ранней стадии. Прогрессирование развивается примерно у 25% больных РЭ [198].

К неблагоприятным прогностическим факторам при РЭ относятся:

- возраст > 60 лет,
- неблагоприятный гистологический тип и низкая степень дифференцировки опухоли,
- глубокая инвазия миометрия $\geq 50\%$,
- распространение опухоли на перешеек или шейку матки,
- опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах,
- метастазы в яичниках и лимфатических узлах,
- диссеминация по брюшине,
- большие размеры опухоли,
- низкое содержание рецепторов прогестерона и эстрогенов в опухоли,
- наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости,
- анеуплоидия опухоли,
- экспрессия отдельных онкогенов.

Показатели выживаемости после современного стандартного хирургического лечения РЭ хорошие и варьируются от 74% до 91%, особенно у женщин с диагнозом дифференцированных эндометриоидных опухолей без вовлечения лимфатических узлов [198].

В целом, пятилетняя выживаемость для I стадии болезни составляет от 80 до 90%, для II стадии – от 70 до 80%, и для III и IV стадий – от 20 до 60% [79; 171].

Датское общенациональное исследование пациентов с РЭ I стадии показало 5- и 10-летнюю выживаемость в 99% и 98% соответственно [166]. Молодые женщины репродуктивного возраста имеют значительно лучшие показатели по сравнению с пожилыми независимо от наличия других прогностических факторов [172].

Однако сопутствующие заболевания могут негативно влиять на общую и безрецидивную выживаемость. Диабет и ожирение являются негативными предикторами смертности независимо от типа опухоли, а наличие более 2 сопутствующих заболеваний, значительно ухудшает общий прогноз [59; 204; 270].

Примерно у 11% пациентов с РЭ при цитологическом исследовании смывов с брюшины выявляется положительный результат [252]. В настоящее время обнаружение в смывах с брюшины раковых клеток не учитывается при стадировании РЭ, но сохраняет свое значение при определении прогноза [75]. Результаты анализа 14704 пациенток с РЭ показал, что положительная цитология с брюшины была независимым предиктором показателя смертности [114]. Хотя безусловно, гистологическое строение опухоли имеет первостепенное значение. В систематическом обзоре было показано, что у женщин с положительной цитологией смывов с брюшины и с РЭ низкого риска, частота рецидивов значительно ниже, чем у женщин с положительной цитологией смывов и РЭ среднего риска (4,1 против 32%) [279].

Инвазия в лимфоваскулярное пространство также является независимым фактором риска рецидива заболевания [51]. В ретроспективном многоцентровом исследовании, включившем более 1250 пациентов с РЭ, отдаленные рецидивы чаще встречались при наличии множественных эмболов в лимфатическом пространстве по сравнению с единичными или без них (25, 15 и 7% соответственно) [228].

Пожилой возраст пациенток является важным прогностическим фактором. В нескольких [29; 32; 76; 145; 150; 172] исследованиях было доказано существование связи между возрастом пациентки и продолжительностью жизни после верификации диагноза. При РЭ I и II стадии пятилетняя выживаемость, стратифицированная по возрасту, составляла:

- до 40 лет – 96%,
- от 41 до 50 лет – 94%,
- от 51 до 60 лет – 87%,
- от 61 до 70 лет – 78%,
- от 71 до 80 лет – 71%,
- \geq 80 лет – 54%

Вопрос о том, является ли возраст независимым прогностическим фактором, остается спорным. Тем ни менее, у женщин старше 65 лет чаще наблюдается глубокая инвазия в миометрий, высокая степень злокачественности опухоли и большая стадия [145; 201].

Молекулярные особенности опухоли, такие как сверхэкспрессия p53 и p16, мутация фосфатазы и гомолога тензина (PTEN), маркеры пролиферации, микросателлитная нестабильность, экспрессия в опухоли рецепторов эстрогена и/или прогестерона или белков, участвующих в фосфоинозитид-3-киназе (PI3K) являются факторами, позволяющими выстраивать прогностические модели, но пока не нашедшие широкого клинического применения [2; 3; 22; 23; 50; 182; 202; 234; 235; 241; 242; 296; 297].

Возможности консервативной терапии рака эндометрия

В 2006 году Американское общество клинической онкологии (ASCO) впервые опубликовало руководство с рекомендациями по сохранению фертильности у взрослых и детей с онкологическими заболеваниями. С тех пор, периодически происходит обновление информации на основании получения новых данных. В октябре 2012 года для обсуждения вопросов о возможности сохранения фертильности стали допускаться не только онкологи, но и другие специалисты, которыми могут являться радиологи, гинекологи, урологи, гепатологи, детские онкологи и хирурги, а также психологи. Согласно современным представлениям, при выявлении онкологического заболевания у пациента репродуктивного возраста и его желании в будущем реализовать свою детородные функции, такая опция должна быть рассмотрена на этапе планирования лечения [9; 12; 16; 19; 22; 170].

Программа надзора, эпидемиологии и конечных исходов (SEER) Национального института рака (NCI) является источником эпидемиологической информации о заболеваемости и выживаемости пациентов после рака в США. SEER опубликовала данные о более чем 50000 пациентов с раком матки, 4% из них были моложе 40 лет [172]. Согласно обзору реестра опухолей за 18-летний период частота РЭ у

пациенток в возрасте до 40 лет составляет 4,5% [88], из которых около 70% являются нерожавшими [248]. Это свидетельствует о значимой доле в общей структуре пациенток с РЭ женщин в возрасте до 40 лет.

В связи со смещением деторождения на четвертую декаду жизни, вероятность выявления РЭ у пациенток, не успевших реализовать свои репродуктивные планы возрастает. В связи с этим, при выборе метода терапии необходимо учитывать возможности органосохраняющего лечения.

Существуют неотъемлемые риски, связанные с консервативными подходами, включая риск неэффективности лечения, рецидива, прогрессирования или развития синхронного рака яичников [30; 203].

Обсуждение вопроса допустимости и безопасности консервативного лечения рака эндометрия для возможности сохранения детородной функции является крайне актуальным в сложившихся демографических условиях. Однако перед принятием решения и выборе тактики лечения необходимо ответить на следующие вопросы:

1. Для кого возможно проводить органосохраняющее лечение?
2. Каковы онкологические риски консервативной терапии?
3. Какой метод консервативного лечения предпочтителен с точки зрения эффективности и безопасности?
4. Благоприятны ли репродуктивные исходы у женщин после консервативной терапии рака эндометрия.

Оптимальными кандидатами для консервативного лечения рака эндометрия являются пациентки с [148]:

- высоко дифференцированной (G1) аденокарциномой эндометрия;
- опухолью, ограниченной эндометрием, стадия IA;
- репродуктивным возрастом и планированием беременности;
- отсутствием противопоказаний к гормональной терапии;
- информированием о нестандартном подходе к терапии и риске рецидивов.

При развитии РЭ 2-го типа или наследственных формах, органосохраняющий подход и сохранение фертильности нецелесообразны в связи с иным патогенезом

развития болезни и отсутствием чувствительности опухоли к прогестерону [122; 269].

В настоящее время имеются единичные публикации о возможности консервативного лечения при высокодифференцированных опухолях 2-й стадии с поверхностной инвазией в миометрий [139; 147; 215].

В исследовании, включившем 621 пациентку с 1-й стадией РЭ, было подтверждено отсутствие инвазии в миометрий в 100% случаев. Однако при последующем исследовании было выявлено, что у 22% пациенток имелись метастазы в лимфатические узлы, внутрибрюшинное распространение и наличие злокачественных клеток в перитонеальных смывах. На основании этого большинство исследователей признают высокую эффективность консервативной терапии, соизмеримой с хирургической, но для женщин с IA стадией [231]. Эти данные подчеркивают важность отбора пациентов для консервативного лечения на основе степени и глубины инвазии даже среди пациентов без клинических признаков внематочного распространения рака.

Исследование возможности сохранения фертильности, проведенное по материалам базы данных в США с 2004 по 2014 годы, включило более 23000 женщин в возрасте до 50 лет с эндометриоидным РЭ I стадии [231]. Прогестагеновая терапия проводилась у 872 женщин. Было показано, что пациентки после консервативного лечения по сравнению с гистерэктомией, имели более низкие показатели пятилетней выживаемости (96,4 против 97,2%) и более высокий риск смертности (ОР 1,92; 95%-й ДИ 1,15–3,19). Однако при анализе по подгруппам оказалось, что при IA стадии результаты пятилетней выживаемости были эквивалентны (97,5% в обеих группах), в то время как при IB стадии выживаемость после терапии прогестинами была ниже (75 против 97,5%). Аналогичные тенденции выявлены и в показателях смертности. После консервативного лечения при IA стадии они не отличались от показателей после гистерэктомии (ОР 1,20; 95%-й ДИ 0,53–2,68), а при IB стадии были более высокими (ОР 3,52; 95%-й ДИ 1,57–7,90) [231].

Пациентки с РЭ, заинтересованные в сохранении фертильности, должны быть проинформированы о том, что такое лечение представляет собой отклонение

от рекомендуемого стандарта, который включает полное хирургическое стадирование с тотальной гистерэктомией и двусторонней сальпингооооарэктомией [11; 25; 54; 61; 156; 278].

Обсуждалась важность предварительной оценки рецепторного статуса опухоли при выборе метода терапии, однако европейское общество медицинской онкологии (ESMO) в настоящее время не рекомендует рутинное тестирование, поскольку пациенты с отрицательным тестом на прогестероновый статус все равно реагируют на консервативное лечение, хотя их шансы на полный ответ значительно ниже [230].

Целесообразность включения иммуногистохимических маркеров [277], сывороточного ракового антигена СА125 [229] и молекулярного морфотипа опухоли для прогнозирования ответа на лечение пока не очевидна [100].

Безусловно, перед принятием решения о возможности консервативного лечения РЭ у молодых пациенток, необходимо провести обследование для исключения синдрома Линча [250].

Для всех женщин, проходящих консервативное лечение, сохраняется умеренный риск развития рецидива РЭ. В исследовании Walsh С. из 102 пациенток моложе 45 лет с РЭ 1-й стадии у 26 (25%) была выявлена синхронная злокачественная опухоль яичников [267]. Почти у половины из них РЭ был высоко дифференцированным с инвазией в миометрий менее 50%.

Исследование Li J. с соавторами продемонстрировало, что у 4% пациенток с эндометриоидным РЭ в возрасте до 45 лет имелись одновременно злокачественные новообразования яичников [174].

На рисунке 3 отображен алгоритм принятия решения при выявлении онкологического заболевания у пациентки репродуктивного возраста с нереализованной детородной функцией (Рисунок 3) [289].



Рисунок 3 – Алгоритм принятия решения при выявлении онкологического заболевания у пациентки репродуктивного возраста с нереализованной детородной функцией

Варианты консервативной терапии РЭ

Стандартное лечение РЭ, включающее тотальную гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию с лимфаденэктомией или без нее, является эффективным [38]. Консервативные подходы включают лечение пероральными прогестинами (медроксипрогестерона ацетат (МПА), мегестрола ацетат (МА)), агонистами гонадотропин-рилизинг-гормоном (аГнРГ) и внутриматочным средством, высвобождающим левоноргестрел (ВМС LNG) [257]. Для лечения РЭ могут быть использованы различные типы, дозы и схемы применения препаратов и их комбинаций [4; 126; 142; 156; 274; 293].

Терапия прогестинами является основной при консервативной тактике. Были предложены и другие лекарства, такие как агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона или ингибиторы ароматазы, но данных об их эффективности при монорежиме применения недостаточно [87; 126; 276].

Ряд исследователей предлагает на первом этапе проводить гистероскопическую резекцию эндометрия с последующей терапией прогестагенами, но пока недостаточно информации о ее безопасности и целесообразности, прежде всего с точки зрения последующего наступления беременности [39; 65; 113; 117; 165; 185; 222; 278; 282; 288; 290].

Данные об эффективности и токсичности терапии прогестинами ограничены. Ushijima K. с соавторами представили обобщенные результаты проспективного многоцентрового исследования II фазы, метаанализа наблюдательных ретроспективных исследований и тематических отчетов. Исследования были несколько разноплановы по включенным пациенткам (с РЭ и гиперплазией эндометрия), применяемым препаратам (преимущественно пероральные прогестины) и дозам. Однако, было показано, что минимально эффективной дозой медроксипрогестерона ацетата являются 10 мг, для мегестрола ацетат – 160 мг, а непрерывный режим предпочтителен циклическому [264].

В метаанализе 25 наблюдательных когортных исследований, включивших 445 пациентов с ранней стадией РЭ и пероральной терапией прогестинами регресс заболевания достигнут у 82,4%, а рецидивы отмечены в 25%. Беременность наступила у 56 (53,1%) из 129 женщин [223]. По данным Gunderson С. С. полный регресс при пероральном введении гестагенов достигается у 80% больных [126].

Выделены 3 вида морфологического ответа опухоли на вводимый лекарственный препарат (степени патоморфоза опухоли): легкая, умеренная и выраженная. Повторные биопсии эндометрия в процессе гормонального лечения показывают резкое замедление клеточного деления, дифференцировку и созревание опухолевых клеток, их секреторную трансформацию с последующей атрофией и некробиотическими изменениями [14; 25].

В настоящее время при гормонотерапии рака тела матки в России используются 3 группы препаратов: гестагены (17 α -оксипрогестерон капронат, медроксипрогестерон ацетат), антиэстрогены (тамоксифен) и агонисты гонадотропных рилизинг гормонов. В последнее десятилетие активно используются комбинации препаратов аГТРГ с ВМС с левоноргестрелом [11; 12; 17; 19; 205].

Опубликованные данные показывают, что минимальное время до получения гистологического ответа составляет 3,6 месяца [121]. Порядка 62–75% женщин с высоко дифференцированной аденокарциномой хорошо отвечают на лечение в течение 3–9 месяцев с сохранением стойкого длительного эффекта [222].

Результаты метаанализа, включившего 45 исследований и 280 пациентов с РЭ I стадии, получавших прогестеронотерапию полный ответ был достигнут у 48% в течение 6 месяцев. Частота рецидивов составила 35%, персистирование и прогрессирование заболевания отмечено у 25% женщин [126].

Метаанализ 34 исследований (408 пациенток с РЭ I стадии) консервативного лечения РЭ прогестинами продемонстрировал достаточно высокую его эффективность. Полный регресс опухоли был достигнут у 76%, рецидивы зафиксированы в 41% случаев. При рецидиве опухоли II стадия рака эндометрия была диагностирована у 1,8% пациенток. Следует отметить, что у 3,6% пациентов после лечения выявлен рак яичников, но не было ясно, были ли это первичные формы рака или метастазы РЭ [116].

Продолжаются дискуссии относительно выбора дозы и длительности лечения. Для МПА эффективность была доказана при дозах от 2,5 до 1500 мг в сутки [42; 214; 278].

В небольшом ретроспективном исследовании, включившем 12 пациенток с РЭ и инвазией в миометрий < 50%, МПА был назначен в дозе от 200 до 800 мг/сут в течение 2–14 месяцев (наиболее часто использована доза 600 мг в день) [147]. У 9 (75%) из 12 пациенток был достигнут полный ответ.

Интересные результаты получены в результате многоцентрового проспективного исследования II фазы, включившего 22 пациентки с РЭ с предполагаемой

инвазией в миометрий $< 50\%$. Все женщины получали терапию медроксипрогестероном ацетат по 600 мг один раз в день в течение 26 недель [264]. Полный терапевтический ответ, определяемый как отсутствие гиперплазии и раковых клеток, был получен у 56%, у 32% выявлен частичный ответ (остаточные изменения с дегенерацией и атрофией эндометриальных желез). Рецидивы наблюдались у 47% пациентов в течение от 7 до 36 месяцев [264].

Существует мало данных, которыми можно руководствоваться при выборе дозы МА в терапии РЭ. Сообщалось о диапазоне доз МА от 10 до 400 мг в сутки [223], но преимущественно используется дозировка 160 мг в день [126]. Проспективное исследование пациентов с высоко дифференцированным РЭ, получавших первоначально МА в дозе 160 мг в день, а затем 320 мг в день, продемонстрировало 86% эффективность. Серьезных побочных эффектов не наблюдалось [96].

Данные о сравнительной эффективности МПА и МА ограничены, поскольку существует лишь несколько небольших исследований, и их результаты противоречивы. Применение МПА (по сравнению с МА) ассоциировано с большей частотой достижения полного эффекта (79 против 77%) и достоверно более низкой частотой рецидива РЭ (21 против 44%; отношение шансов 0,44; 95%-й ДИ 0,22–0,88). Среднее время достижения полного ответа составляло 18 недель. Однако применяемая доза МПА (средняя доза 500 мг/сут; диапазон от 30 до 1500 мг/сут) была выше, чем у МА (средняя доза 160 мг/сут; диапазон от 40 до 240 мг/сут) [214].

Напротив, по данным метаанализа, включившего 24 ретроспективных наблюдательных исследования (370 пациенток с атипической гиперплазией и РЭ [из них 67% РЭ]), назначение МА было ассоциировано с более высокой частотой полного ответа, чем на фоне МПА. При анализе исходов лечения 161 пациентки значимо более высокая частота ремиссии наблюдалась при назначении МА по сравнению с МПА (87 против 76%; ОШ 2,70; 95%-й ДИ 1,20–6,02). В среднем через 47 месяцев 77% пациенток с РЭ достигали полной ремиссии [157].

Исходя из имеющихся данных, пока нет доказательств того, что МА или МПА более эффективны. Оба препарата являются производными 17 α -гидроксипрогестерона, обладающими почти 100% биодоступностью и сходными биологическими эффектами. Однако эффективная доза МА ниже, чем МПА [237].

Выбор лечебной дозы основан на необходимости сбалансировать эффективность с токсичностью, поскольку перорально вводимые прогестины имеют потенциальные побочные эффекты, включая риск образования тромбов, изменения настроения, появления головных болей, увеличения массы тела, болезненности и нагрубания молочных желез [237; 256].

В проспективном рандомизированном исследовании пациентов с прогрессирующим или рецидивирующим РЭ, получавших терапию МПА, низкая доза (200 мг/сут) была более эффективной, чем высокая (1000 мг/сут) [256].

Эффективность консервативной терапии гестагенами обусловлена наличием рецепторов к прогестерону, которые сохраняются только в высоко дифференцированных типах РЭ. Лучший ответ на терапию можно ожидать у более молодых пациенток, при наличии предшествующей беременности и отсутствии бесплодия [157]. Индекс массы тела может коррелировать [214] или не коррелировать [264] с выраженностью ответа на терапию прогестинами. Косвенным маркером эффективности и степени достижения желаемых результатов на фоне лечения является толщина эндометрия по данным УЗИ. Более тонкий эндометрий (до 6,5 мм) через 8 недель лечения ассоциирован с лучшими показателями, нежели более толстый эндометрий (14,7 мм) (73 против 25%) [264].

Изучение молекулярного типа опухоли и наличие мутации в белке-супрессоре опухоли (PTEN), не является предиктором хорошего или плохого ответа на гормональную терапию [258].

Продолжительность терапии определяется индивидуально. Среднее время до получения полного ответа составляет от 8 недель до 9 месяцев [126; 225; 243; 258; 264]. Вычисление среднего временного интервала от начала терапии до гистологи-

ческого ответа затруднено из-за различий в дизайне и методологии представленных исследований. Чаще всего пациенткам проводится повторный забор эндометрия через три месяца [126].

В проспективном исследовании II фазы назначали МПА в дозе 600 мг в сутки и контрольный забор эндометрия проводился на 8-й, 16-й и 26-й неделях [264]. Среди пациентов, у которых в конечном итоге был достигнут полный ответ, у 50% эффект отмечался уже через восемь недель, а у 92% – через 26 недель. То есть те, у кого в конечном итоге был полный ответ, имели по крайней мере частичный гистологический ответ в течение восьми недель.

Продолжительность эффекта от консервативной гормональной терапии неизвестна. Даже у пациенток с хорошим первоначальным ответом сохраняется значительный риск рецидива РЭ, достигающий 24–41% [157; 214], со средним временем до рецидива от 15 до 35 месяцев [213].

Эффективность монотерапии РЭ ВМС с левоноргестрелом менее изучена, чем лечение пероральными препаратами. Существует несколько ВМС, высвобождающих прогестин, но наиболее часто используется ВМС с дозой 20 мкг/сут (LNG 52; Mirena, Liletta) [41; 205; 222; 258]. Преимущество ВМС заключается в том, что она не требует ежедневного введения, служит эффективным противозачаточным средством и создает стойкие концентрации левоноргестрела в эндометрии, в 100 раз превышающие таковые после применения пероральных гестагенов [115]

Анализ 2230 публикаций, посвященных применению пероральных и внутриматочных гестагенов с 1980 по 2009 годы, показал, что ВМС с левоноргестрелом более эффективна в лечении атипичической гиперплазии эндометрия (90% против 69%) [115].

В проспективном наблюдательном исследовании пациентов, получавших лечение как ВМС с LNG, так и МПА перорально, среднее время до полной ремиссии составило 10 месяцев (диапазон от 3 до 35 месяцев), причем у 25% был достигнут полный ответ уже через три месяца, а у 50% – через шесть месяцев [154].

Опубликованы результаты нескольких исследований, в которых пациенткам репродуктивного возраста с РЭ проводилось лечение при помощи ВМС с левоноргестрелом. Наибольшее из них представило результаты проспективного исследования, включившего 190 пациенток с РЭ 1-2 стадии с минимальной инвазией в эндометрий. Контрольный кюретаж проводился через 0, 3 и 6 месяцев. Частота достижения полного ответа составляла 96% по сравнению с 71–89% на фоне применения агонистов ГнРГ [205]. Особенностью данного исследования было включение 10,6% пациенток с РЭ 2-й стадии, которым обычно не рекомендуется консервативное лечение.

В двух других проспективных исследованиях 16 (средний возраст 35 лет) и 32 (средний возраст 33 года) пациенток с эндометриоидной аденокарциномой 1-й стадии терапия проводилась комбинацией ВМС с левоноргестрелом с пероральным применением МПА (500 мг ежедневно) или с агонистами ГнРГ. Полный ответ при комбинации ВМС LNG + МПА был достигнут в 87,5% при среднем времени до ремиссии 9,8 месяца [154]. Случаев прогрессирования отмечено не было. При комбинации ВМС LNG + агонисты ГнРГ полный ответ был достигнут у 63% пациентов через шесть месяцев, а при более длительном наблюдении составила 72%. У двух пациентов диагностирован рецидив РЭ, а у 7 отсутствие эффекта от терапии [222].

Основываясь на ограниченных доступных наблюдательных исследованиях, комбинация ВМС с левоноргестрелом и перорального прогестина считается более привлекательной, так как позволяет достичь полного ответа в 80% диапазоне, в то время как монотерапия пероральными прогестинами приводит к полному ответу в 70% [52; 152; 154; 166].

Интересные результаты были продемонстрированы в работе Mitsuhashi A. Авторы включили в исследование 63 пациентки с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и начальным РЭ. Терапия проводилась в течение 6 месяцев с применением МПА в дозе 400 мг/сутки совместно с метформином (750–2250 мг/сутки) [195].

Известно, что метафорами усиливает антинеопластический потенциал клеток за счет подавления митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) и блокирует

патологический путь mTOR (mammalian target of rapamycin – внутриклеточный белок, регулирующий процессы развития мышечной ткани и репарации) [173].

После 6 месяцев гормональной терапии полный ответ был достигнут у 60% пациенток, после 9 месяцев – у 84% и через 12 месяцев – у 90% пациенток. Общая длительность наблюдения составила 57 месяцев (от 13 до 88 месяцев). Суммарно, полный терапевтический эффект был достигнут у 95% пациенток [195].

В настоящее время продолжаются 4 китайских исследования, посвященные оценке эффективности низкодозной терапии РЭ в сочетании с метформином: МПА 250 мг/сут ± метформин 1–1,5 г/сут (NCT03538704); МПА 250–500 мг/сут или МПА + ВМС LNG или ВМС-LMG (NCT03463252); пероральный МА 160 мг/сут ± ВМС LNG (NCT03241914); и МА 160 мг/сут ± метформин (NCT01968317) [131; 153].

Вне зависимости от выбранной фармакологической тактики, через три месяца необходимо провести контрольную биопсию эндометрия [68; 83]. Для пациентов, у которых подтверждено достижение полного ответа, повторное исследование целесообразно еще через три месяца. После двух последовательных отрицательных результатов биопсии пациентке может быть разрешено планирование беременности. Отсутствует необходимость в дополнительной оценке экспрессии прогестероновых рецепторов, так как опухоль будет реагировать на лечения даже при их минимальном значении [230].

Для женщин с персистенцией заболевания (выявление РЭ или атипичской гиперплазии эндометрия) в течение трех месяцев, показано увеличение дозы перорального прогестина, а в случае монотерапии ВМС с левоноргестрелом – перевод на комбинированную терапию с добавлением пероральных препаратов. Контрольная биопсия эндометрия проводится через три месяца после смены терапии. Пациенты с персистенцией и/или прогрессированием РЭ после 9–12 месяцев лечения следует пересмотреть тактику в пользу гистерэктомии. Хотя в одном ретроспективном исследовании было показано, что достижение эффекта возможно и позже. Ограничением данного исследования было небольшая выборка [68].

1.7. Возможности профилактики РЭ

Снизить риск развития рака эндометрия возможно путем профилактических мероприятий в группах высокого риска.

Пациентам с синдромом Линча с целью профилактики РЭ рекомендовано назначение оральных контрацептивов и ВМС с левоноргестрелом (снижение РЭ на 50–60%). После завершения деторождения рекомендуется проведение тотальной гистерэктомии.

Для профилактики и лечения патологии матки у пациентов, принимающих тамоксифен, предлагается рассмотреть возможность использования внутриматочной системы с левоноргестрелом (ВМС LNG). Однако безопасность этого лечения у пациентов с раком молочной железы, положительным по рецепторам к прогестерону, не установлена. Использование ВМС LNG должно быть индивидуальным и обсуждаться с онкологом [16; 20].

Пациенты с СПКЯ должны получать комбинированные эстроген-гестагенные оральные контрацептивы, как терапию первой линии для защиты эндометрия и купирования всех проявлений синдрома.

Эффективности профилактического применения КОК была доказана по результатам 36 эпидемиологических исследований, включивших 27276 женщин с раком эндометрия (случаи) и 115743 без него (контроль). Относительный риск развития РЭ оценивался при помощи регрессионного анализа, стратифицированного по типу исследований, возрасту, паритету, индексу массы тела, курению и использованию менопаузальной гормональной терапии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что около 400000 случаев рака эндометрия в возрасте до 75 лет были предотвращены за последние 50 лет (1965–2014), в том числе 200000 за 2005–2014 годы благодаря применению КОК [94].

Женщинам с ожирением рекомендовано снижение веса за счет изменения образа жизни (диета и физическая активность) или бариатрической хирургии, которая связана с 50–80% снижением частоты развития РЭ [27; 44; 59; 108; 184; 197].

Для пациентов со средним риском развития РЭ эффективны в качестве профилактики поддержание нормального ИМТ, регулярные физические нагрузки,

грудное вскармливание и использование гормональных контрацептивов [37; 45; 93; 140; 141].

1.8. Репродуктивные исходы после консервативной терапии рака эндометрия

В настоящее время все чаще встречается такое понятие, как беременность, ассоциированная с онкопатологией. Для рака эндометрия оно означает выявление зачатия на фоне беременности или в течение 6 месяцев после родов [24; 78; 80; 129; 238].

В доступной литературе описано несколько случаев РЭ, выявленного во время беременности. Диагноз ставится на основании гистологического исследования материалов после вакуумного опорожнения полости матки при самопроизвольном или искусственном аборте [196]. Информации о специфике течения беременности на фоне нелеченого начального РЭ, диагностированного перед зачатием, пока нет.

Значительно больше данных о наступлении беременности после эффективного гормонального лечения АГЭ и начального РЭ. Первый опубликованный случай принадлежит авторству Kempson R. и Pokorny G. [161]. С тех пор появилось много публикаций, сообщающих об успешной реализации репродуктивной функции после лечения РЭ (Таблица 2).

Согласно данным Таблицы 2, суммарная частота наступления беременности составила 34,4% (из 2038 пациенток беременность наступила у 702).

Систематические обзоры опубликованных исследований показали, что средняя частота наступления беременности после терапии РЭ составляет 35% [126], а родов от 28% [116] до 47% [95; 231].

В исследовании Kalogera E. сообщено о 280 женщинах с начальным раком эндометрия, из которых беременность наступила у 86 (34,8%) [149].

Наибольшее число наблюдений опубликовано Park J. Y. с соавторами в 2012 и 2013 годах. В серии исследований сообщено о 141 пациентке с РЭ и консервативным лечением, после которого беременность наступила у 73%, а роды произошли у 66% женщин [213].

Таблица 2 – Исследования, посвященные консервативному лечению РЭ с данными о последующих беременностях

Автор	Страна	Год	Средний возраст	Число пац.	Препарат, доза (мг/сут)	Длительность наблюдения, мес.	Частота беременностей / родов
1	2	3	4	5	6	7	8
Hahn H., 2009 [130]	Корея	1996–2006	31 (21–43)	35	МПА (250–1500) и/или МА (160)	39 (5–108)	10/12 детей
Mei Yu, 2020 [191]	Китай	2011–2018	26 (22–35)	8	МПА (160), аГтРГ, ВМС LNG	31 (21–77)	5/5 родов
Ming Chen, 2016 [192]	Китай	2000–2011	20–42	53	МПА (250–500), МА (60–480), ВМС LNG, аГтРГ	6 (3–24)	17/17 родов
Gunderson C., 2012 [126]	–	–	31,7	391	МПА, МА	39	114/117 детей
Laurelli G., 2011 [165]	Италия	2002–2008	38 (26–40)	38	МПА (160), ВМС LNG	40 (13–79)	3/1 ребенок
Fujiwara H., 2012 [112]	Япония	1987–2008	31 (21–42)	59	МПА (400–600)	66	19/25 детей
Koskas M., 2012 [158]	Франция	2001–2010	35	22	МПА, МА	39	10/8 родов
Caо D., 2013 [60]	Китай	1996–2010	29	51	МПА	–	22/12 детей
Ohyagi-Hara C., 2015 [210]	Япония	2000–2012	34,2 (22–44)	27	МПА (400–600)	39,2 (3,4–153,8)	5/3 родов
Minaguchi T., 2007 [194]	Япония	1989–2003	19–37	19	МПА (400–600)	40 (2–109)	3/1 родов
Park J. 2013, [214; 216]	Корея	1996–2010	31,3 (21–40)	148	МПА (30–1500) или МА (40–240)	41 (10–169)	46 (66%) /58 детей
Shirali E., 2012 [246]	Иран	2000–2011	32 (24–42)	16	МА (160)	19 (6–44)	4/4 родов
Park H., 2012 [217]	Корея	2000–2008	30 (21–38)	14	МПА (250–500), МА (160–240)	18–135	7/7 родов
Perri T., 2011 [219]	Канада	1971–2006	До 40	27	МПА (200), МА (320)	60 (8–408)	14/19 детей
Cade T., 2010 [57]	Австралия	До 2013	32 (23–42)	16	МА (60–200), ВМС LNG	89 (62–142)	3/ 4 детей
Eftekhar Z., 2009 [96]	Иран	1999–2005	29 (21–45)	21	МА (160–320)	42 (18–84)	5/2 родов
Ushijima K., 2007 [264]	Япония	–	31.7 (20–39)	22	МПА (600)	47 (25–73)	4/4 родов
Yamazawa K., 2007 [285]	Япония	1999–2005	36 (28–40)	9	МА (400)	39 (24–69)	4/3 родов
Dursun P., 2012 [90]	Турция	1970–2000	31 (23–40)	43	МА, МПА	49 (5–156)	13 бер.
Yahata T., 2006 [286]	Япония	1995–2004	31.9 (26–37)	8	МПА (600)	76 (21–118)	3/2 детей
Falcone F., 2017 [101]	Италия	2001–2016	37.5 (25–40)	28	МА (160), ВМС LNG	92 (6–172)	15/13 детей
Wang Q., 2015 [268]	Китай	2006–2012	29.5 (25–34)	6	МА (160)	48 (24–108)	3/3 родов
Mazzon I., 2010 [185]	Италия	2001–2009	33 (27–39)	6	МА (160)	24 (14–46)	4/5 детей
Parlakgumus H., 2013 [212]	Турция	2004–2011	36.2 (28–38)	5	МА (80– 160)	24	5/1 ребенок
Minig L., 2011 [190]	Италия	1996–2009	34 (22–40)	14	ВМС LNG, аГтРГ	29 (4–102)	11/7 родов
Kim M., 2013 [155]	Корея	2008–2012	29–40	16	ВМС LNG, МПА (500)	31 (16–50)	3/2 детей
Kim M., 2011 [152]	Корея	2008–2011	38 (38–41)	5	ВМС LNG, МПА (250–500)	10 (6–16)	1/0 родов

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8
De Marzi P., 2015 [86]	Италия	2010–2014	36,5 (23–43)	23	МА (160)	25 (8–37)	7/5 родов
Aera R., 2009 [40]	Корея	1997–2007	32 (26–37)	11	МА 80–160, МПА 500–1000	21 (9–51)	11 ЭКО, 11/8 детей. 2 СПВ, ИЦН. 1 внематочная бер.
Fujimoto A., 2014 [111]	Япония	1999–2012	34 (30–39)	21	МПА 600. КОК 6 мес.	26 нед. – 6 мес.	21 ЭКО. 14 бер. / 9 родов (66,7%). 5 СПВ
Mitsuhashi A., 2019 [195]	Япония	2009–2017	35 (26–44)	63	МПА 400. Метформин 750–2250 мг	13–88 (57)	31 ЭКО. 19 бер. (61%). 14 родов (45%)
Chao An-Shine, 2009 [63]	Тайвань	1999–2005	32,1±4,1	50	МПА, МА	–	14 ЭКО. 36 спонтанно
Simpson A. N. 2014 [243]	Канада	2000–2011	36,5 (26–44)	44	МПА, МА. 2–53 мес. (9,5 мес)	5–128 (39)	11 (37,9%) ЭКО. 2 (18,2%) роды 3 (27,2%) СПВ. 6(54,5%) – 0 бер.
Chae S., 2019 [62]	Корея	–	–	71	МПА	11,9 (4–49)	30 бер., 7 абортов, 1 прежд. роды, 20 детей
Shan B., 2013 [253]	Китай	2006–2010	30 (18–38)	33	МА (160)	24 недели	2 бер. / 1 роды
Niwa K., 2012 [206]	Англия	1988–2002	23–34	12	МПА (400–600)	6–10	7/5 родов
Ichinose M., 2013 [143]	Япония	1996–2012	30,9	36	МПА (600), КОК 6 мес.	26 недель	18/16 детей
Casadio P., 2020 [55]	Италия	–	33,1	82	МА (160)	30–36 (24–60)	64 бер., 6 СПВ
Giampaolino P., 2019 [117]	Италия	2007–2017	35,1 (20–44)	69	ВМС LNG	12 (3–24)	10/10 родов
Kudesia R., 2013 [163]	США	–	38,5	23	ВМС LNG, МА	13 (3–74)	7/6 детей
Harrison R., 2019 [132]	США	2000–2014	До 45	407	МПА, МА, ВМС LNG	12–24	92 бер.
Tock S., 2018 [262]	Бельгия	1999–2014	18–41	18	аГТРТ	3 (40,7)	7/7 родов

В серии других публикаций идентично спланированных и проведенных исследований, включивших суммарно 180 пациенток, беременность наступала у 40–50% [69; 206; 245; 246].

В то же время, по данным Yu M. частота наступления беременности не превышает 28%, а родами заканчиваются только 12% их них [283].

В обобщенном обзоре, включившем результаты 27 исследований консервативной терапии РЭ у 81 пациенток, полный ответ был получен у 62, беременность наступила у 20 человек (у 12 путем ЭКО), роды в срок произошли у 17 женщин, а преждевременные роды отмечены у 3 пациенток [225].

Невысокий процент наступивших беременностей большинство авторов связывают с исходным состоянием здоровья женщины (бесплодие, СПКЯ, ожирение),

а также с последствиями неоднократных РДВ, проводимых для оценки состояния эндометрия и ответа на проводимую терапию. Это способствует формированию маточного фактора бесплодия (внутриматочные синехии, ИЦН), что должно быть учтено, в случае планирования беременности и принятии решения о применении ВРТ [181; 243; 264].

По данным Аега R. с соавторами [40] применение ВРТ позволяет минимизировать интервал между прекращением терапии РЭ и зачатием. Авторы представили результаты 11 пациенток с начальным РЭ, получавших терапию МПА или МА в течение 6 месяцев. Беременность наступила у всех женщин, роды у 8. В связи с формированием истмико-цервикальной недостаточности 2 беременности спонтанно прервались. После родов пациентки продолжали получать гормональное лечение в течение 46,8 (13–75) месяцев, рецидива РЭ не было зафиксировано ни в одном случае.

Fujimoto A. с соавторами сообщают о 21 пациентке с начальным раком эндометрия 1-го типа, которым было проведено консервативное лечение с использованием МПА в дозе 600 мг/сутки в течение 26 недель, с последующим 6-месячным курсом терапии КОК. После отмены проводились циклы стимуляции суперовуляции, выбор протокола зависел от исходного фолликулярного резерва и причин бесплодия. Средний возраст пациенток составил 34 года (30–39 лет). Было доказано, что ЭКО не повышает риск рецидива РЭ, но улучшает результативность в достижении беременности. Из 21 пациентки она наступила у 14, отношение частоты беременностей к родам составило 66,7%. У 5 женщин произошел выкидыш [111].

В 2012 году был опубликован систематический обзор, включивший 329 сообщений (391 пациентка), посвященных консервативной тактике ведения пациенток с атипической гиперплазией и начальным раком эндометрия за период с 2004 по 2011 годы. 49% пациенток получали терапию МПА, 25,2% – МА, 19% – ВМС с левоноргестрелом, остальные получали терапию КОК, норэтистероном, дидрогестероном, натуральным прогестероном и 17-гидроксипрогестероном. У 208 (53,2%) был достигнут полный ответ, у 96 (24,6%) диагностирован рецидив, у 87

(22,2%) не было получено ответа на терапию. Средняя безрецидивная выживаемость составила 24 месяца. Только 38 исследований сообщили о репродуктивных исходах. Из 315 пациенток, заинтересованных в беременности, она наступила у 114 (36,2%) и было рождено 117 детей [126].

Репродуктивные исходы после консервативного лечения РЭ являются многообещающими, хотя результаты варьируются в зависимости от исходных характеристик пациенток и того, применялись ли ВРТ. Многоцентровое исследование 141 корейской женщины в возрасте до 40 лет, у которых был диагностирован эндометриодный рак 1-й стадии G1, пролеченный пероральными прогестинами, показало, что из 73% женщин, пытавшихся забеременеть у 66% произошли роды. Частота бесплодия в этой группе безусловно выше, чем в общей популяции и зачатую беременность наступала благодаря ВРТ, что не оказывало влияния на показатели безрецидивной 5-летней выживаемости [216].

Более поздний анализ 118 женщин с РЭ 1-2 стадии, получавших МПА и ВМС с LNG, показал, что уровень живорождения составляет 67%. В этой когорте медиана безрецидивной выживаемости достигала 26 месяцев среди тех, кто забеременел, по сравнению с 12 месяцами среди тех, кто этого не сделал, что свидетельствует о благоприятном влиянии беременности на онкологический прогноз [64].

Simpson A.N. отмечает, что в связи с невысокими показателями наступления беременности у женщин после гормонального лечения РЭ целесообразно прибегать к ВРТ как можно раньше [243].

Обсуждение рисков применения ВРТ с точки зрения отдаленных последствий и влияния на прогноз является крайне важным. По данным исследования Chao An-Shine рецидив РЭ после родов развивается в среднем через 40 месяцев. В одном случае пациентка умерла от прогрессирования рака через 8 месяцев после срочных родов. Для минимизации неблагоприятных исходов, после реализации репродуктивной функции рекомендовано проведение гистерэктомии [62; 63; 64].

Преимущества от наступления беременности в отношении профилактики рецидива РЭ были продемонстрированы Ichinose M. [143]. Однако авторы подчеркнули, что присутствующее коморбидное ожирение негативно влияет как на частоту

наступления беременности, так и на долгосрочный отдаленный прогноз по РЭ [67; 123; 144; 209].

Систематический обзор, включивший 34 наблюдательных исследования показал, что в среднем показатель рождаемости составляет 26–28%, причем он был значительно выше при использовании ВРТ, нежели при спонтанном зачатии (39% против 14%) [116].

Эффективность протоколов ВРТ у женщин после терапии РЭ также невысока. По результатам проспективного исследования Eftekhar Z. с соавторами положительный результат был достигнут только в 11% случаев [96]. А по данным Kudesia R. эффективность ВРТ у пациенток после гормонального лечения РЭ не превышает 30% [162].

Ретроспективное исследование, включившее 45 женщин с РЭ G1, проведенное Dursun P. с коллегами, показало, что беременность наступает у 42% пациенток, из них в 85% при помощи ВРТ. Однако в большинстве случаев беременность прерывается, роды в исследуемой когорте произошли только в 1 случае [90].

Применение ВРТ способствует скорейшей реализации репродуктивных планов и безопасно для пациенток после консервативной терапии РЭ [64; 149].

Большинство доступных исследований свидетельствует о том, что витрификация яйцеклеток перед началом терапии РЭ или проведение ВРТ после достижения полного ответа на гормонотерапию является безопасным и не ухудшает прогнозы [53].

Метаанализ, в который были включены 408 женщин с РЭ и 151 с атипической гиперплазией эндометрия показал, что полный ответ на консервативное лечение был достигнут у 76% при РЭ и 86% при атипической гиперплазии. Частота спонтанного зачатия после терапии достигалась только в 28% после РЭ и в 26% после атипической гиперплазии. Женщины, которым проводились ВРТ, имели значительно лучшие результаты, независимо от первоначального диагноза. Однако частота рецидивов достигала 41% для РЭ и 26% атипической гиперплазии. Прогрессирование заболевания отмечено в 10 случаях, и 2 женщины умерли [116].

Индукция овуляции не связана с повышенным риском рецидива РЭ, а последующие беременности не ухудшают онкологические прогнозы [111; 224; 284; 289]. Однако влияние высокого уровня эстрадиола в сыворотке крови на прогрессирование или рецидив РЭ остается неопределенным, хотя некоторые данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии циклов стимуляции яичников. В настоящее время не разработана оптимальная продолжительность протоколов и безопасное количество циклов стимуляции яичников для женщин с ранней стадией рака эндометрия [33; 289].

Была предложена стратегия поддержания низкого уровня эстрогенов во время контролируемой гиперстимуляции яичников за счет использования ингибиторов ароматазы в сочетании с агонистами ГтРГ [211]. Применение аГтРГ в качестве триггера овуляции ассоциировано с большим числом получения зрелых ооцитов и большим количеством криоконсервированных эмбрионов или ооцитов по сравнению с циклами с ХГЧ [160; 211].

Результаты клинических испытаний и наблюдательных исследований показывают, что криоконсервация неоплодотворенных ооцитов представляет собой приемлемую альтернативу, особенно для одиноких женщин, и что она должна рассматриваться как рутинный метод для пациенток перед проведением химио- и/или лучевой терапии [26; 58; 127; 207].

Очень важно подчеркнуть необходимость обсуждения с пациенткой рисков консервативного лечения РЭ. Даже при 1-й стадии заболевания у 2,8% имеется вовлечение тазовых, у 1,7% – парааортальных лимфоузлов. Кроме того, до 10% опухолей 1-й стадии имеют не выявленную глубокую мышечную инвазию, у 6% пациенток с 1-2-й стадией опухоль распространяется на придатки, и у 19% выявляются самостоятельные опухоли яичников [281].

В целом смертность, связанная с консервативным лечением РЭ невелика и женщины в возрасте до 45 лет с отсутствием или минимальной инвазией опухоли в миометрий, получающие лечение прогестинами, имеют хорошие прогнозы, сопоставимые с таковыми при гистерэктомии [128]. Однако в опубликованной литературе имеются сообщения о летальных исходах после беременности у пациенток,

получавших консервативное лечение по поводу хорошо дифференцированной и неинвазивной аденокарциномы [103; 159].

На Рисунке 4 представлены методы терапии и методы сохранения фертильности у пациенток репродуктивного возраста [289].

Количество публикаций, посвященных репродуктивным исходам при консервативной терапии РЭ, увеличивается каждый год. Это связано с приобретением опыта и расширением наших возможностей при ведении молодых пациенток с онкологическими заболеваниями. Однако в большинстве представленных работ сообщается только о частоте наступления беременности, и отсутствует информация о специфике течения беременности и родов.



Рисунок 4 – Методы терапии и методы сохранения фертильности у пациенток репродуктивного возраста

Опубликовано только одно крупное исследование Chao An-Shine с соавторами, обобщившее данные доступных литературных источников за период с 1990 по 2005 годы, в которых сообщалось об особенностях течения беременности у пациенток после консервативного лечения рака эндометрия в зависимости от способа зачатия (ВРТ или спонтанное/внутриматочная инсеминация). Средний возраст женщин был 32,1 года. В группе пациенток, беременность у которых наступила в результате ВРТ, достоверно чаще по сравнению с группой со спонтанным зачатием развивались преждевременные роды (46,7 против 6%), многоплодие (40 против 6%), кесарево сечение (93,3 против 22%) и акушерские осложнения, такие как преэклампсия и гестационный сахарный диабет (22 против 2%).

Этот метаанализ продемонстрировал значительно большую частоту выявления гипертензивных расстройств, преждевременных родов, многоплодной беременности и операции кесарева сечения у женщин после ВРТ [63].

Однако остается еще много вопросов, посвященных специфике прегравидарной подготовки, профилактике ИЦН, невынашивания беременности и преэклампсии у женщин с раком эндометрия в анамнезе. Очевидно, что они составляют группу высокого риска, а тактика ведения беременности и родов у них требует разработки и уточнения. Данное направление и явилось зоной нашего научного интереса.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Для достижения поставленной цели и задач на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр» в период с 2017 по 2022 годы было проведено ретроспективное исследование.

В работу были включены 114 пациенток, беременность у которых наступила после консервативного лечения АГЭ (56/114, 49,1%) и начального РЭ (58/114, 50,9%) в период с 2005 по 2017 гг.

Дизайн исследования включал анализ течения беременности и родов у пациенток со спонтанно или индуцировано наступившей беременностью (Рисунок 5).

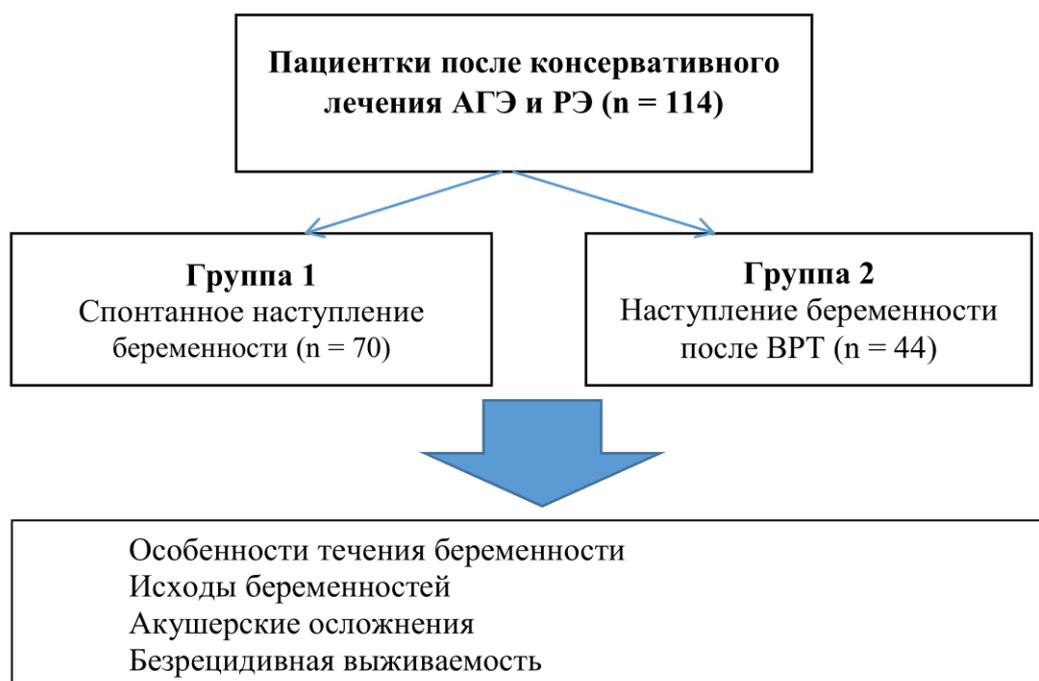


Рисунок 5 – Дизайн исследования

Все 114 пациенток, включенных в исследование, после завершения онкологического этапа, были разделены на две группы в зависимости от варианта наступления беременности. В 1-ю группу вошли 70/114 (61,4%) пациенток со спонтанной беременностью, во 2-ю группу – 44/114 (38,6%) женщины с беременностью после ВРТ. В 1-й группе 36/70 (51,4%) пациенток имели в анамнезе АГЭ, 34/70 (48,6%) –

начальный рак эндометрия. Во 2-й группе 20/44 (45,5%) женщин были пролечены от АГЭ и 24/44 (54,5%) – от РЭ. Значимых различий по распределению пациенток в группы выявлено не было ($p > 0,05$).

Интервал между началом терапии и началом планирования беременности в среднем составил $7,1 \pm 1,3$ месяца в обеих группах. От момента начала планирования до наступления беременности интервал был от 1 до 5 месяцев ($3,2 \pm 1,2$ мес.) в 1-й группе и от 6 до 12 месяцев ($6,1 \pm 1,5$ мес.) во 2-й группе ($p = 0,049$). Отмечено, что в группе женщин, которым потребовалось применение ВРТ, беременность наступила достоверно позже. Это не связано с перенесенным онкологическим заболеванием, так как группы были сопоставимы по этому показателю.

Консервативная тактика лечения была проведена женщинам репродуктивного возраста с гистологически подтвержденным диагнозом АГЭ и эндометриоидная аденокарцинома Grade 1, при условии отсутствия по данным УЗИ и МРТ признаков инвазии опухоли в миометрий, опухолевых изменений в яичниках и метастазов в тазовые лимфатические узлы.

Критериями включения в исследование были:

- 1) спонтанное или индуцированное наступление беременности;
- 2) репродуктивный возраст (20–45 лет);
- 3) 6 месяцев и более после окончания консервативного лечения АГЭ и начального РЭ (эндометриоидная аденокарцинома Grade 1);
- 4) полный ответ (излечение) после проведения гормонотерапии и отсутствие рецидива опухоли в течение 6 месяцев наблюдения;
- 5) отсутствие значимых соматических заболеваний (манифестный гипотиреоз, сахарный диабет в стадии декомпенсации, системные и аутоиммунные заболевания, ожирение 3-й степени, тяжелая патология сердечно-сосудистой системы).

Критериями исключения явились:

- 1) наличие значимой соматической патологии (декомпенсированный сахарный диабет, гипотиреоз, аутоиммунная патология, морбидное ожирение, сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации);
- 2) возраст старше 46 лет;

- 3) прогрессирующие опухоли на фоне консервативного лечения;
- 4) отказ пациентки от наблюдения и предлагаемых методов обследования.

2.2 Методы исследования

2.2.1. Общеклиническое исследование

Комплексное обследование беременных включало: сбор анамнеза, с заполнением индивидуальных карт, позволяющих оценить социальный статус, наследственность, получение данных о соматическом здоровье, менструальной и репродуктивной функции, а также изучить особенности течения предыдущих беременностей.

Общеклиническими методами оценено состояние сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения и мочевыводящей системы.

Срок беременности устанавливали на основании комплексных данных анамнеза, включая первый день последней менструации, срока, указанного женщиной и данных УЗИ.

2.2.2. Патоморфологическое исследование

Гистологическое исследование последов проводилось в патологоанатомических отделениях городских клинических больниц г. Москвы, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» Департамента здравоохранения г. Москвы, в патоморфологическом отделении ГБУЗ МО Московского областного перинатального центра, на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Морфометрический анализ препаратов проводили при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа «Axio Imager M1» с использованием программы «AxioVision» («Carl Zeiss»).

2.2.3. Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica (версии 10.0, StatSoft Inc., США). Для нахождения раз-

личий между группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали t-критерий Стьюдента для 2 независимых выборок. В случае не подтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни для несвязанных совокупностей. Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками и установления статистически значимых различий между ними использовали метод Хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность, при попарном сравнении групп использовали точный критерий Фишера для небольших выборок. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Выживаемость в отдаленный период оценивалась методом Каплана – Майера. Сравнение выживаемости в группах оценивалось по критерию Кокса – Ментеля.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика пациенток, включенных в исследование

Пациентки были разделены на две группы в зависимости от варианта наступления беременности. В 1-ю группу вошли 70/114 (61,4%) женщин со спонтанной беременностью, во 2-ю группу – 44/114 (38,6%) женщины с беременностью после ВРТ.

В 1-й группе 36/70 (51,4%) пациенток имели в анамнезе АГЭ, 34/70 (48,6%) – начальный рак эндометрия. Во 2-й группе 20/44 (45,5%) женщин были пролечены от АГЭ и 24/44 (54,5%) – от РЭ. Значимых различий по распределению пациенток в группы выявлено не было ($p > 0,05$).

Возраст беременных 1-й группы находился в пределах от 19 до 40 лет ($31,1 \pm 1,1$ года), во 2-й группе от 20 до 43 лет ($33,2 \pm 2,5$ года) [$p = 0,025$].

В обеих группах преобладали пациентки с нормальной массой тела (92,9% (65/70) и 90,9% (40/44) соответственно, $p = 0,271$). Дефицит массы тела был выявлен только у 1 (1,4%) пациентки в 1-й группе, а избыточная масса тела диагностирована у 2,9% (2/70) и 9,1% (4/44) женщин соответственно группам (Таблица 3).

Таблица 3 – ИМТ пациенток сформированных групп

<i>Типы массы тела</i>	<i>ИМТ (кг/м²)</i>	<i>1-я группа (n = 70)</i>	<i>2-я группа (n = 44)</i>
Дефицит массы тела	Менее 18,5	1 (1,4%)	
Нормальная масса тела	18,5–24,9	65 (92,9%)	40 (90,9%)
Избыточная масса тела (предожирение)	25–29,9	2 (2,9%)	4 (9,1%)
Ожирение I степени	30–34,9	2 (2,9%)	–
Ожирение II степени	35–39,9	–	–
Ожирение III степени	40 и более	–	–
<i>Примечание</i> – Различия между группами по критерию Манна – Уитни, $p = 0,271$			

Возраст менархе в первой группе был $12,3 \pm 1,1$ лет, во 2-й группе $12,4 \pm 2,6$ года ($p > 0,05$). Менструальный цикл у большинства пациенток был регулярный

(78,6% (55/70) и 72,7% (32/44) соответственно, $p > 0,05$. Нерегулярный менструальный цикл имели 23,7% (27/114) пациенток, который выражался в олиго и полименорее (Таблица 4).

Таблица 4 – Частота нарушений менструального цикла до установления диагноза АГЭ и РЭ

Менструальный цикл	Все пациентки n = 114	1-я группа (n = 70)	2-я группа (n = 44)
Регулярный	76,3% (77/114)	78,6% (55/70)	72,7% (32/44)
Нерегулярный:			
– олигоменорея	23,7% (27/114)	13,2% (15/70)	10,5% (12/44)
– полименорея		73,3% (11/15)	75% (9/12)
		26,7% (4/15)	25% (3/12)
<i>Примечание</i> – Различия между группами статистически не значимы (критерий Хи-квадрат, $p > 0,05$).			

Особенности соматического статуса пациенток приведены в Таблице 5.

Таблица 5 – Особенности соматического статуса пациенток сформированных групп

<i>Заболевания</i>	<i>1-я группа (n = 70)</i>		<i>2-я группа (n = 44)</i>	
	абс.	%	абс.	%
<i>Заболевания сердечно-сосудистой системы:</i>	46	65,7	35	79,5
– варикозная болезнь	39	55,7	27	61,4%
– артериальная гипертензия	7	10	8	18,2%
<i>Заболевания органов желудочно-кишечного тракта:</i>	65	92,6	37	84,1
– хронический гастрит	51	72,9	32	72,7
– хронический гастродуоденит	16	22,9	8	18,2
– хронический холецистит	3	4,3	2	4,5
– дискинезия желчевыводящих путей	3	4,3	–	–
<i>Заболевания органов дыхания:</i>	27	38,6	35	79,5
– хронический тонзиллит	27	38,6	35	79,5
<i>Заболевания почек и мочевыводящих путей:</i>	27	38,6	32	72,7
– хронический пиелонефрит	19	27,1	22	50
– хронический цистит	2	2,9	2	4,5
– мочекаменная болезнь	6	8,6	8	18,2
<i>Онкологические заболевания:</i>	–	–	2	4,5
– рак щитовидной железы	–	–	1	2,3
– меланома	–	–	1	2,3
<i>Примечание</i> – Различия между группами статистически не значимы (критерий Хи-квадрат, $p > 0,05$)				

В структуре экстрагенитальных заболеваний у всех женщин существенное место занимала патология органов желудочно-кишечного тракта (92,6% (65/70) и 84,1% (37/44) соответственно, $p > 0,05$). У 4,5% (2/44) пациенток 2-й группы в

анамнезе были выявлены онкологические заболевания (рак щитовидной железы и меланома), находящиеся на момент включения в исследование в состоянии стойкой ремиссии. Среди гинекологической патологии у пациенток обеих групп преобладали эктопия шейки матки (71,4% и 86,4%), кандидозный вульвовагинит (92,6% и 68,2%), а также аденомиоз (78,6% и 93,2%), Таблица 6.

Таблица 6 – Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток сформированных групп

<i>Гинекологические заболевания</i>	<i>1-я группа (n = 70)</i>		<i>2-я группа (n = 44)</i>	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Хронический сальпингит	8	11,4	13	29,5
Эктопия шейки матки	50	71,4	38	86,4
Олигоменорея	11	15,7	9	20,5
Кандидозный кольпит	65	92,6	30	68,2
Бесплодие первичное	18	25,7	15	34,1
Бесплодие вторичное	14	20	20	45,5
Миома матки малых размеров	35	50	18	40,9
Полип тела матки	14	20	12	27,3
Аденомиоз	55	78,6	41	93,2
Хламидиоз	7	10	15	34,1

Примечание – Различия между группами статистически не значимы (критерий Хи-квадрат, $p > 0,05$)

Суммарная частота выполненных лечебно-диагностических гистероскопий с РДВ в 1-й группе составила $5,1 \pm 1,2$, во 2-й группе $5,2 \pm 1,3$ ($p > 0,05$).

Беременность в анамнезе имели 34,3% (24/70) и 31,8% (14/44) женщин соответственно группам ($p > 0,05$), Таблица 7.

Предыдущая беременность закончилась родами у 12,9% (9/70) и 6,8% (3/44) пациенток 1-й и 2-й группы ($p = 0,276$), медицинский аборт был у 11,4% (8/70) и 11,4% (5/44) ($p = 0,992$), внематочной беременностью у 1,4% (1/70) и 2,3% (1/44) ($p = 0,751$) и самопроизвольным выкидышем до 12 недель у 8,6% (6/70) и 11,4% (5/44) пациенток соответственно ($p = 0,633$).

Таблица 7 – Акушерский анамнез у пациенток сформированных групп

<i>Акушерский анамнез</i>	<i>Группа 1, n = 70 абс. (%)</i>	<i>Группа 2, n = 44 абс. (%)</i>
Первобеременные первородящие	9 (12,9%)	3 (6,8%)
Медицинский аборт	8 (11,4%)	5 (11,4%)
Самопроизвольный выкидыш I триместра	6 (8,6%)	5 (11,4%)
Внематочная беременность	1 (1,4%)	1 (2,3%)

До включения в настоящее исследование пациенткам с начальным РЭ и АГЭ была проведена самостоятельная гормонотерапия.

При консервативной терапии АГЭ использовали как монотерапию ЛС-ВМС Мирена, так и в сочетании с Бусерелином 3,75 мг внутримышечно с промежуточными ГС с РДВ через 3 и 6 месяцев.

При гормональной терапии начального РЭ применяли как монотерапию с ЛС-ВМС Мирена, так и сочетали с гозерелином 3,6 мг подкожно, с медроксепрогестерона ацетата (МПА) по 500 мг перорально, так и с бусерелином в дозе 3,75 мг подкожно. Проводили промежуточные ГС с РДВ каждые 3 и 6 месяцев.

После достижения полного ответа и отсутствии данных за прогрессирование онкологического процесса, решением онкоконсилиума пациенткам разрешалось планирование беременности.

Различия между группами статистически не значимы (критерий Хи-квадрат, $p > 0,05$).

3.2. Особенности течения беременностей и родов у пациенток после консервативного лечения начального РЭ и АГЭ

В исследование было включено 114 пациенток, излеченных от АГЭ и начального рака эндометрия. Спонтанно беременность наступила у 70 (61,4%) женщин (1-я группа) у 48,6% (34/70) с ПЭ и у 51,4% (36/70) с АГЭ; при помощи ВРТ у 44 женщин (2-я группа) у 54,5% (24/44) с РЭ и 45,5% (20/44) с АГЭ.

В 1-й группе все беременности были одноплодными, во 2-й группе у 15,9% (7/44) человек диагностирована дихориальная диамниотическая двойня.

Особенности течения первого триместра беременности приведена в Таблице 8.

Таблица 8 – Осложнения I триместра беременности

Осложнения	Всего, n = 114 абс. (%)	Группа 1, n = 70		Группа 2, n = 44		p
		абс.	%	абс.	%	
Угроза прерывания беременности	60 (52,6%)	37	52,9	23	52,3	0,879
Рвота беременных легкой степени	17 (14,9%)	13	18,6	4	9,1	0,124
Анемия легкой степени	13 (11,4%)	5	7,1	8	18,2	0,092
Самопроизвольный выкидыш	20 (17,5%)	12	17,1	8	18,2	0,888
Внематочная беременность	4 (3,5%)	3	4,3	1	2,3	0,543

Угроза прерывания беременности была диагностирована в 52,9% (37/70) и 52,3% (23/44) пациенток соответственно ($p = 0,879$).

Поскольку с учетом анамнеза, риск невынашивания беременности был прогнозируем, все пациентки с ранних сроков профилактически получали препараты прогестерона (микронизированный прогестерон, дидрогестерон). Однако самопроизвольный выкидыш до 12 недель был зафиксирован практически в каждом 6-м случае.

В случае развития клинических проявлений угрозы СПВ объем амбулаторной помощи соответствовал клиническим рекомендациям МЗ РФ по акушерству и гинекологии и включал соблюдение физического и полового покоя, гормональную терапию препаратами микронизированного прогестерона (200 мг 2-3 раза в сутки до 12-й недели гестации) или дидрогестерона (20–30 мг в сутки), спазмолитическую терапию (препараты магния 300 мкг в сутки, дротаверина гидрохлорид 40–80 мг).

В стационаре объем медикаментозной терапии дополнялся применением антифибринолитиков (транексамовая кислота 1000 мг в сутки) и спазмолитических средств (сернокислая магнезия 25% 5,0 мл в/в капельно). Средняя продолжительность стационарного лечения составила 5 ± 2 дня.

Суммарная частота самопроизвольного выкидыша составила 17,5% (20/114) и не имела значимых различий при сравнении между группами со спонтанной и индуцированной беременностью (17,1% [12/70] и 18,2% [8/44] соответственно, $p = 0,888$).

Железодефицитная анемия легкой степени была диагностирована у 7,1% (5/70) и 18,2% (8/44) пациенток соответственно группам ($p = 0,092$). Объем антианемической терапии включал применение препаратов железа (100–150 мг ионного железа в сутки) в течение до 4 недель под контролем показателей крови.

Внематочная беременность была диагностирована у 4,3% (3/70) и 2,3% (1/44) пациенток соответственно. Все пациентки были прооперированы в объеме лапароскопии, тубэктомии с одной стороны. Из 114 пациенток, включенных в исследование, до второго триместра беременность была пролонгирована у 78,9% (90/114) женщин (78,6% [55/70] в 1-й группе и 79,5% (35/44)). В Таблице 9 приведены особенности течения второго триместра.

Таблица 9 – Осложнения II триместра беременности у пациенток сформированных групп

Осложнения	Всего, $n = 90$ абс. (%)	Группа 1, $n = 55$		Группа 2, $n = 35$		p
		абс.	%	абс.	%	
Угроза позднего выкидыша	32 (35,6%)	15*	27,3	17*	48,6	0,037
Угроза преждевременных родов	10 (11,1%)	5	9,1	6	17,1	0,258
Нарушение маточно-плацентарного кровотока	14 (15,6%)	11	20	3	8,6	0,145
ИЦН	21 (23,3%)	9	16,4	12	34,3	0,054
Гестационный сахарный диабет	8 (8,9%)	5	9,1	3	8,6	0,933
Преэклампсия умеренной степени	2 (2,2%)	0	0	2	5,7	0,083
Острый пиелонефрит	1 (1,1%)	1	1,8	0	0	0,558
Прерывание беременности во II триместре по медицинским показаниям	1 (1,1%)	1	1,8	0	0	0,558
Аntenатальная гибель плода	1 (1,1%)	1	1,8	0	0	0,558
Предлежание плаценты	8 (8,9%)	5	9,1	3	8,6	0,933
<i>Примечание – *$p \leq 0,05$ – различия между группами значимы</i>						

У 3,6% (2/55) пациенток 1-й группы было выполнено прерывание беременности по медицинским показаниям. В одном случае в связи с диагностированным синдромом Дауна (в 14 недель) и в 26–27 недель в связи с антенатальной гибелью плода.

Специфическим осложнением II триместра стало развитие истмико-цервикальной недостаточности, диагностированной у 16,4% (9/55) и 34,3% (12/35) пациенток соответственно группам ($p = 0,061$).

Все пациентки с ИЦН получали терапию микронизированным прогестероном (200 мг в сутки вагинально). Монотерапия прогестероном проводилась 44,4% (4/9) и 41,7% (5/12) женщин 1-й и 2-й группы соответственно. Трех пациенткам с многоплодной беременностью дополнительно введен разгрузочный акушерский пессарий. В связи с прогрессированием ИЦН 55,6% (5/9) и 58,3% (7/12) пациенток соответственно группам в сроки 17–22 недели дополнительно выполнялся хирургический серкляж. На фоне проведенной терапии прерывания беременности не было.

Наиболее распространенным осложнением II триместра у пациенток 1-й и 2-й группы была угроза позднего выкидыша (27,3% [15/55] и 48,6% [17/35], $p = 0,037$) и преждевременных родов (9,1% [5/55] и 17,1% [6/35], $p = 0,258$). Обращает на себя внимание значимо большая частота развития угрозы невынашивания у пациенток 2-й группы, что может быть обусловлено долей многоплодных беременностей.

У беременных 2-й группы с достоверно ($p \leq 0,05$) большей частотой развивалась угроза позднего выкидыша (48,6% [17/35], преждевременных родов (17,1% [6/35] и ИЦН (34,3% [12/35]).

Во всех случаях угрожающих преждевременных родов пациентки были госпитализированы для проведения токолитической терапии (нифедипин, гексопреналина сульфат) и профилактики респираторного дистресс синдрома плода (дексаметазон 24 мг).

У 5,7% (2/35) пациенток 2-й группы с многоплодной беременностью в 27–28 недель была диагностирована преэклампсия, проявляющаяся умеренной артериальной гипертензией и следовой протеинурией. Стационарное лечение включало проведение магниальной и антигипертензивной (нифедипин, метилдопа) терапии. В связи с отсутствием усугубления тяжести преэклампсии, беременности во всех случаях были пролонгированы до третьего триместра.

Среди пациенток, включенных в исследование, не было ни одного случая выявления повышенного риска развития ПЭ и ЗРП по данным биохимического скрининга первого триместра, и никто не получал профилактического лечения ацетилсалициловой кислотой.

Нарушение маточно-плацентарного кровотока с изменением пульсационного индекса в маточных артериях было диагностировано у 20% (11/55) и 8,6% (3/35) пациенток по группам и в 71,4% (10/14) случаев сопровождалось клиническими проявлениями угрожающих преждевременных родов. После купирования гипертонуса миометрия, была отмечена нормализация показателей маточно-плацентарной гемодинамики.

Гестационный сахарный диабет был диагностирован у 9,1% (5/55) и 8,6% (3/35) пациенток соответственно группам ($p = 0,933$), что соотносится с популяционными данными (Federation ID. IDF Diabetes Atlas, 2019).

Предлежание плаценты было выявлено у 8,9% (8/90) пациенток, что может быть обусловлено высокой частотой внутриматочных вмешательств и применением программ ВРТ. Осложнения III триместра беременности у пациенток сформированных групп представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Осложнения III триместра беременности у пациенток сформированных групп

Осложнения	Всего, $n = 88$ абс. (%)	Группа 1, $n = 53$		Группа 2, $n = 35$		p
		абс.	%	абс.	%	
Угроза преждевременных родов	30(34,1%)	13*	24,5	17*	48,6	0,019
ИЦН	21(23,9%)	9	16,9	12	34,3	0,061
Гестационный СД	8 (9,1%)	5	9,4	3	8,6	0,889
Преэклампсия умеренной степени	5 (5,7%)	2	3,8	3	8,6	0,342
Нарушение МПК	7 (7,9%)	4	7,5	3	8,6	0,864
Задержка роста плода	4 (4,5%)	1	1,9	3	8,6	0,145
Анемия легкой степени	17(19,3%)	8	15,1	9	25,7	0,235
Предлежание плаценты	2 (2,3%)	0	0	2	5,7	0,079

Примечание: * $p \leq 0,05$ – различия между группами значимы

Наиболее распространенным осложнением беременности в III триместре была угроза преждевременных родов. В первой группе она диагностирована у 24,5% (13/53) женщин, во второй группе – 48,6% (17/35) соответственно ($p = 0,019$). Это были те же пациентки, с ранее диагностированной ИЦН во II триместре, которые продолжали получать терапию микронизированным прогестероном (200 мг в сутки вагинально).

Преэклампсия умеренной степени была диагностирована с равной частотой в обеих группах (5,7% (2/53) и 5,7% (3/35) соответственно ($p = 0,992$). Во 2-ю группу вошли пациентки с ранее выявленной преэклампсией 2-го триместра. У 4,5% (4/88) пациенток преэклампсия сочеталась с задержкой роста плода и у 3,4% (3/88) с нарушением маточно-плацентарного кровотока.

Все беременные с преэклампсией умеренной степени были госпитализированы в акушерский стационар для проведения регламентированной терапии согласно клиническим протоколам. У всех пациенток преэклампсия развилась после 34 недели и терапия продолжалась до 37-й недели с последующим родоразрешением.

Угроза преждевременных родов диагностирована почти у каждой 3 пациентки 1-й и 2-й групп наблюдения. При этом во всех случаях многоплодной беременности отмечались клинические признаки угрожающих преждевременных родов (20%, 7/35). Во всех случаях многоплодной беременности развились преждевременные роды, с раннее коррекцией ИЦН во 2-м триместре.

3.3. Исходы беременностей у пациенток сформированных групп

Суммарный показатель живорождения в обеих группах составил 77,2% (88/114): в 1-й группе 75,7% (53/70), во 2-й группе 79,5% (35/44), Таблица 11.

Исходы беременности, сравниваемые по количеству выкидышей и родов не имели значимых различий между группами со спонтанно и индуцировано наступившей беременностью. В первой группе отмечен более высокий процент внематочной беременности в сравнении со второй группой, 4,3% в сравнении с 2,3% соответственно (Диаграмма 1).

Таблица 11 – Исходы беременностей после консервативного лечения атипичической гиперплазии и начального рака эндометрия

Исходы беременностей	Всего n = 114	Группа 1 n = 70	Группа 2 n = 44	p
Самопроизвольный выкидыш в I триместре	20 (17,5%)	12 (17,1%)	8 (18,1%)	0,888
Внематочная беременность	4 (3,5%)	3 (4,3%)	1 (2,3%)	0,543
Прерывание беременности во II триместре	1 (0,9%)	1 (1,4%)	0	0,868
Аntenатальная гибель плода во II триместре	1 (0,9%)	1 (1,4%)	0	0,868
Роды	88 (77,2%)	53 (75,7%)	35 (79,5%)	0,631

Примечание – Различия между группами статистически не значимы (критерий Хи-квадрат, $p > 0,05$)

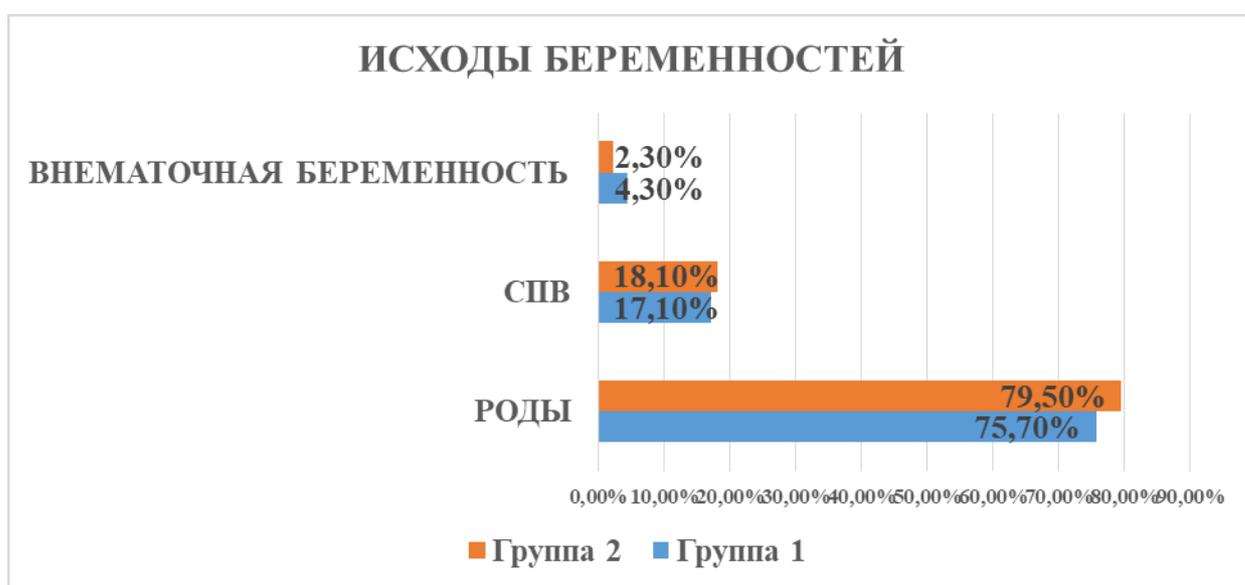


Диаграмма 1 – Исходы беременностей у пациенток после гормонального лечения АГЭ и начального РЭ

Роды в срок произошли у 98,1% (52/53) и 74,3% (26/35) пациенток соответственно группам ($p = 0,013$).

Беременность закончилась родами в срок у 47,2% (25/53) пациенток первой группы и у 62,9% (22/35) второй группы. Преждевременные роды произошли у 24,5% (13/53) женщин в первой группе и у 48,6% (17/35) второй группы.

Суммарная частота преждевременных родов была значимо выше в группе женщин после ВРТ 37,1% (17/35) и у пациенток с ранее диагностированной ИЦН (34,3%, 12/35) [$p \leq 0,05$], Таблица 12.

Таблица 12 – Характер течения родов у пациенток сформированных групп

Роды	Всего, n = 88 абс. (%)	Группа 1, n = 53		Группа 2, n = 35		p
		абс.	%	абс.	%	
Срочные роды	47 (53,4%)	25	47,2	22	62,9	0,145
Преждевременные роды	30 (34,1%)	13*	24,5	17*	48,6	0,019
Запоздалые роды	1 (1,1%)	1	1,9	0	0	0,558
Кесарево сечение	59(67,0%)	27*	50,9	32*	91,4	0,001
Слабость родовой деятельности	23 (26,1%)	8*	15,1	15*	42,9	0,004
Кровотечение	1 (1,1%)	0	0	1	2,9	0,474
Преждевременная отслойка плаценты	1 (1,1%)	0	0	1	2,9	0,474
Дистресс плода	2 (2,3%)	0	0	2	2,9	0,079
<i>Примечание – * – p ≤ 0,05 – различия между группами значимы</i>						

Суммарная частота родов через естественные родовые пути составила 32,9% (29/88). В 1-й группе у 44,8% (13/29) и во 2-й группе 55,2% (16/29). Отмечена более высокая частота развития слабости родовой деятельности у рожениц второй группы (15,1% [8/53] и 42,9% [15/35] соответственно, p = 0,01).

Объем лекарственной терапии у женщин с упорной слабостью родовой деятельности включал применение утеротоников (окситоцин 5 ЕД через инфузомат со скоростью 1,8 мл/ч, с увеличением дозы каждые 30 минут до достижения частоты схваток 3-4 за 10 мин). При неэффективности проводимых мероприятий роды заканчивали путем операции кесарева сечения.

У 1 (3,2%) пациентки второй группы в родах произошла отслойка плаценты и 2 пациенток дистресс плода, в связи с чем было выполнено экстренное кесарево сечение.

Из 114 пациенток, включенных в исследование, роды путем операции кесарева сечения произошли в 67% (59/88), что в 3 раза превышает средние показатели по Москве за 2023–2024 гг. В Таблице 13 приведены показания для оперативного родоразрешения.

В первой группе основным показанием для операции кесарево сечение (КС) было наличие в анамнезе РЭ или АГЭ (53,6% [15/28]). Другие причины включали

– крупный плод 14,3% (4/28), тазовое предлежание 10,7% (3/28), миома матки больших размеров 3,6% (1/28), и рубец на матке 3,6% (1/28).

Таблица 13 – Показания к родоразрешению путем операции кесарева сечения

Показания к кесареву сечению	Всего, n = 59 абс. (%)	Группа 1, n = 28		Группа 2, n = 31		p
		абс.	%	абс.	%	
Тазовое предлежание плода	4 (6,8%)	3	10,7	1	3,2	0,265
Дистресс плода	2 (3,4%)	0	0	2	6,5	0,172
Рубец на матке	1 (1,7%)	1	3,6	0	0	0,286
Преждевременная отслойка плаценты	1 (1,7%)	0	0	1	3,2	0,353
Панкреонекроз	1 (1,7%)	1	3,6	0	0	0,286
Миома матки больших размеров	1 (1,7%)	1	3,6	0	0	0,286
Онкологический анамнез	38 (64,4%)	15*	53,6	23*	74,2	0,036
Многоплодная беременность	7 (11,9%)	0*	0	7*	22,6	0,007
Крупный плод	4 (6,8%)	4*	14,3	0*	0	0,029
Предлежание плаценты	2 (3,4%)	0	0	2	6,5	0,172
<i>Примечание – * – p ≤ 0,05 – различия между группами значимы</i>						

У пациенток 2-й группы в 74,2% (23/31) случаях показанием для операции кесарево сечение был онкологический анамнез. Также операция была проведена в связи с многоплодной беременностью 22,6% (7/31), предлежанием плаценты 6,5% (2/31), преждевременной отслойкой плаценты 3,2% (1/31), дисстрессом плода 6,5% (2/31) и тазовым предлежанием плода 3,2% (1/31).

Пациентки со спонтанным наступлением беременности значительно чаще родоразрешались через естественные родовые пути, чем путем операции кесарево сечение в плановом порядке (p = 0,01). Во 2-й группе преобладало оперативное родоразрешение и основными показаниями него были сочетание онкологического анамнеза с многоплодием (22,6% (7/31) и применением ВРТ 74,2% (23/31).

Частота осложнений послеродового периода не имела значимых различий по группам (p > 0,05) и характеризовалась развитием послеродового эндометрита 3,8% (2/53) и 8,6% (3/35), тромбоза поверхностных вен 1,9% (1/53) и 5,7% (2/35) и послеродового геморроя у 9,4% (5/53) и 5,7% (2/35) родильниц соответственно.

Средняя продолжительность госпитализации после самопроизвольных родов в обеих группах составила $3,1 \pm 1$ день, после операции кесарево сечение $5,2 \pm 1,5$ дня.

Терапия послеродового эндометрита проводилась согласно протоколу, включала назначение цефалоспоринов 2-3 поколения (цефуроксим $1,5$ г в/в 3 раза в сутки) и метронидазола 500 мг в/в 3 раза в сутки (в течение 7 дней). Перевод пациенток на пероральный прием препаратов проводили через 48–72 часа после клинического и лабораторного улучшения.

Всего родились 95 детей, в 1-й группе – 53 ребенка, во 2-й группе – 42 ребенка, из них 7 двоен (Таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика новорожденных

<i>Характеристика новорожденных</i>	<i>Первая группа, n = 53</i>	<i>Вторая группа, n = 42</i>	<i>p</i>
Масса тела (в граммах)	$3964 \pm 80,1^*$	$2543 \pm 54,6^*$	0,002
Рост (в сантиметрах)	$52,8 \pm 0,5$	$47,3 \pm 0,3$	0,076
Оценка по шкале Апгар на 1/5-й минуте (в баллах)	8/9 *	7/8 *	0,047
<i>Примечание – * – $p \leq 0,05$ – различия между группами значимы</i>			

При оценке массы и роста новорожденных установлены значимые различия между группами, средние показатели составили $3964 \pm 80,1$ г и $2543 \pm 54,6$ г по массе и $52,8 \pm 0,5$ см и $47,3 \pm 0,3$ см по росту, соответственно группам ($p < 0,05$). Более низкие показатели массы тела новорожденных у пациенток 2-й группы обусловлены большей частотой преждевременных родов и процентом многоплодных беременностей.

Анализ структуры осложнений у новорожденных в сформированных группах показал, что наибольшее их количество в раннем неонатальном периоде наблюдалось среди недоношенных детей (Таблица 15).

С признаками морфофункциональной незрелости было рождено 24,5% (13/53) и 57,1% (24/42) детей соответственно ($p = 0,001$).

Конъюгационная желтуха отмечена у 9,4% (5/53) в первой группе и у 7,1% (3/42) во второй группе. РДС развился у двух детей (4,8%) во второй группе.

Таблица 15 – Осложнения раннего неонатального периода

Осложнения раннего неонатального периода у детей	Всего, n = 95 абс. (%)	Группа 1, n = 53		Группа 2, n = 42		p
		абс.	%	абс.	%	
Морфофункциональная незрелость	37 (38,9%)	13*	24,5	24*	57,1	0,001
Конъюгационная желтуха	8 (8,4%)	5	9,4	3	7,1	0,704
Респираторный дистресс-синдром 1-го типа	2 (2,1%)	0	0	2	4,8	0,079
Острая асфиксия в родах	1(1,1%)	1	1,9	0	0	0,372
<i>Примечание – * – p ≤ 0,05 – различия между группами значимы</i>						

Результаты морфологического исследования плацент

После родов, последы направлялись на патоморфологическое исследование (Таблица 16).

Таблица 16 – Результаты гистологического исследования последа

Характеристика	Всего, n = 95 абс. (%)	Группа 1, n = 53		Группа 2, n = 42	
		абс.	%	абс.	%
Дистрофические нарушения (фиброз и гиалиноз сосудов хориальной пластины, стромы ворсин хориона, кальциноз ворсин хориона)	15 (15,8%)	7	13,2	8	19
Нарушение созревания ворсинчатого хориона	23(24,2%)	13	24,5	10	23,8
Патология пуповины (истинный узел)	1(1,1%)	1	1,9	0	0
Образование синтициальных узелков	14 (14,7%)	7	13,2	7	16,7
Периворсинчатое отложение фибриноида	17(17,9%)	8	15,1	9	21,4

Примерно у 15,8% (15/95) пациенток были выявлены дистрофические изменения последа. Это были те пациентки, у которых имелись раннее развитие преэклампсии умеренной степени, задержки роста плода и перенесённый гестационный сахарный диабет. Нарушение созревания ворсинчатого хориона 24,2% (23/95) также наблюдалось у пациенток с преэклампсией умеренной степени. Практически все морфологические изменения выявлялись у пациенток, перенесших преэклампсию умеренной степени, а нарушение созревания ворсинчатого хориона чаще наблюдалось у пациенток с преждевременными родами. Между группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Мы можем полагать что данные изменения не связаны с перенесённым онкологическим лечением в анамнезе.

3.4. Безрецидивная выживаемость

Длительность наблюдения после окончания противоопухолевого лечения у 114 пациенток, включенных в исследование, составила от 6 до 202 месяцев, медиана 54 месяца. За время наблюдения у 10 из 114 пациенток (8,8%) были установлены рецидивы АГЭ и РЭ в сроки от 6 до 120 месяцев. Медиана времени до рецидива составила 20 месяцев.

На Рисунке 6 представлена безрецидивная выживаемость для всех пациенток, включенных в исследование. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости составил 95%, 5-летней безрецидивной выживаемости – 92%.

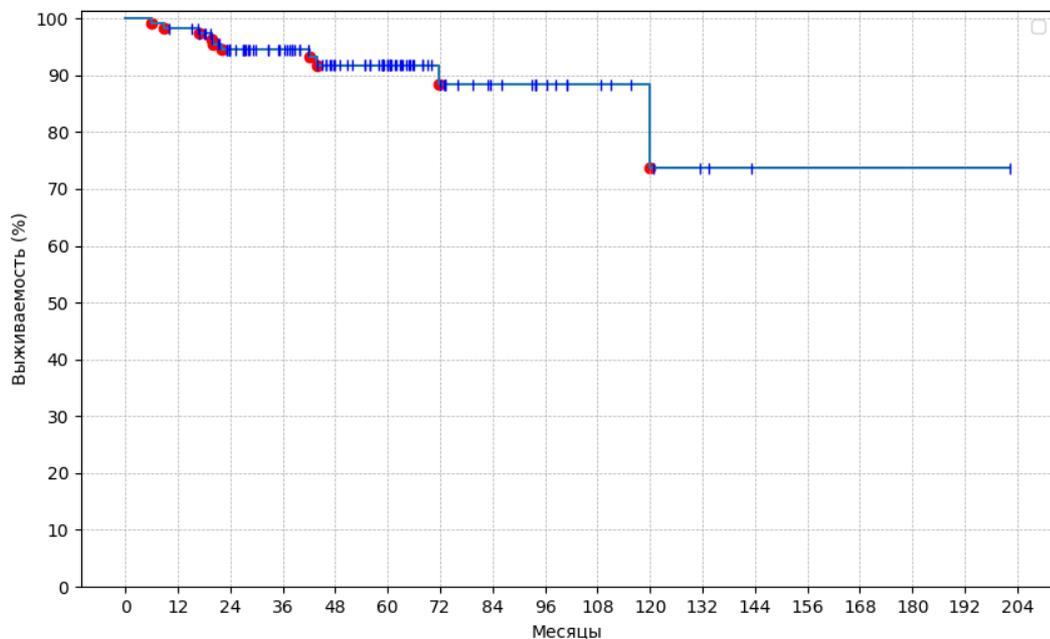
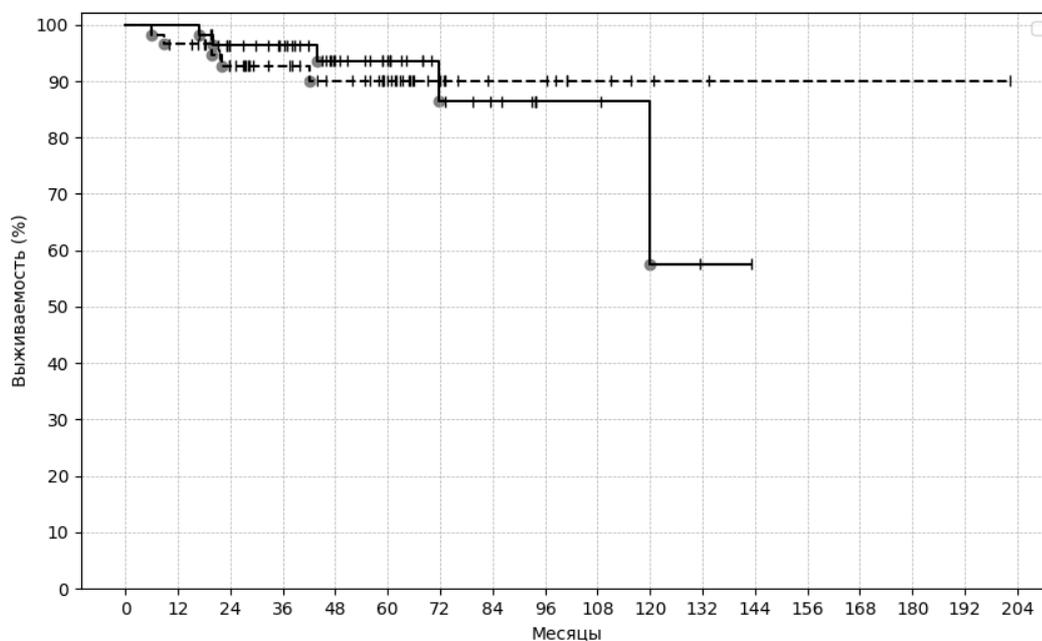


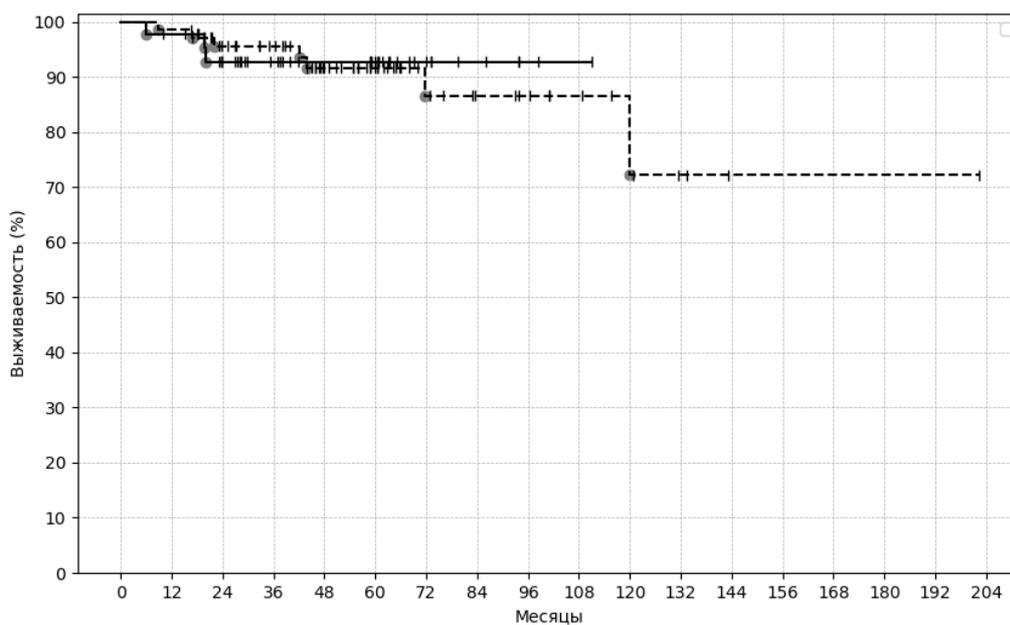
Рисунок 6 – Безрецидивная выживаемость для всех пациенток, включенных в исследование

При анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от исходного диагноза АГЭ против РЭ статистически значимых различий не получено ($p = 0,3682$), Рисунок 7.

Безрецидивная выживаемость не отличалась в группе пациенток со спонтанными беременностями без ВРТ в сравнении с группой, где беременности наступили после ВРТ ($p = 0,351$), Рисунок 8.



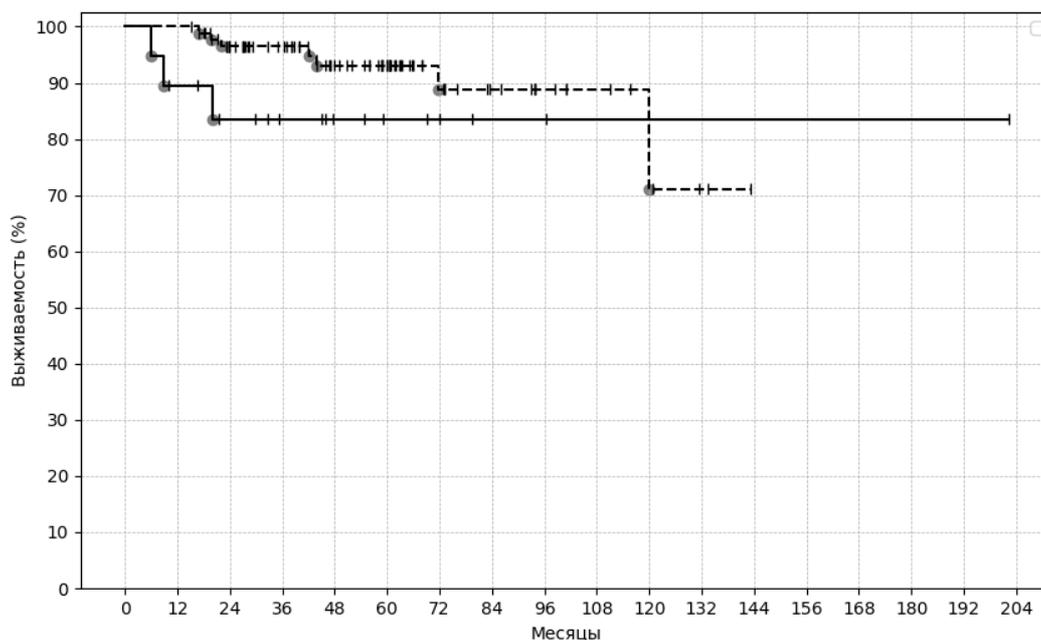
Примечание – Пунктирная линия – рак эндометрия; прямая линия – атипичическая гиперплазия
Рисунок 7 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от исходного диагноза



Примечание – Прямая линия – беременности после ВРТ; пунктирная линия – самостоятельные беременности без применения ВРТ

Рисунок 8 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от применения ВРТ для достижения беременности

Статистически значимых различий в безрецидивной выживаемости в зависимости от исхода беременности (роды или другой исход, включая аборты и внематочные беременности) получено не было ($p = 0,213$), Рисунок 9.



Примечание – Пунктирная линия – беременность завершилась родами; прямая линия – другие исходы беременности, включая аборты и внематочные беременности

Рисунок 9 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от исхода беременности

В Таблице 17 представлены клинические данные по 10 пациенткам, у которых были установлены рецидивы после гормонотерапии АГЭ и РЭ и последующей беременности.

Возраст 10 пациенток на момент завершения гормонотерапии составлял от 27 до 39 лет (медиана 32 года). Исходный диагноз АГЭ имели 5 пациенток, начальный РЭ – 5 женщин.

До установления онкологического диагноза беременности были всего у 3 женщин, при этом родов не было ни в одном случае. Беременности завершились в двух случаях абортами и в одном случае была внематочная беременность. Таким образом, среди этих 10 пациенток ни одна не имела детей до установления онкологического диагноза и проведения гормонотерапии.

Таблица 17 – Рецидивы после консервативного лечения АГЭ и начального рака эндометрия

Паци- ентки	Беремен- ности до ГТ	ИМТ	Диагноз	Возраст на момент за- вершения ГТ	ВРТ	Время от излечения до беремен- ности	Исходы беременности	Время от излечения до рецидива, характер рецидива	Лечение рецидива	Длительность наблюдения от лечения рецидива до последнего обследования	Обследование в 01.2025
1	Б1 аборт	20.2	АГЭ	36	–	5	Роды (плановое КС)	17 мес., АГЭ	ГТ, полный ответ, профилактическая ЛС ЭМ	197	46 лет, без рецидива, девочке 9 лет
2	–	20.6	АГЭ	27	–	1	Роды	44 мес., РЯ	ЛС, аднексэктомия, оментэктомия	–	–
3	–	17.9	АГЭ	32	–	31	Роды (экстренное КС, обвитие пуповины)	120 мес., РЭ G1	ЛС ЭМП	103	50 лет, без рецидива, мальчику 15 лет
4	–	21.5	АГЭ	39	–	2	Роды (экстренное КС, тазовое предлежание)	72 мес., АГЭ	ЛС ЭМП	113	54 года, без рецидива, мальчику 15 лет
5	–	27	АГЭ	39	+	16	С/выкидыш в 1 триместре	20 мес.. АГЭ	ГТ, полный ответ	105	49 лет, без рецидива, удочерили девочку
6	–	17.6	РЭ	28	–	1	Роды в 28 нед. (панкреатит, экстренное КС)	22 мес. РЭ G1	ЛС ЭМП	97	37 лет, без рецидива, девочке 9 лет
7	–	23.5	РЭ	32	–	11	С/выкидыш в 1-м триместре, роды	42 мес. РЭ G1	ГТ, полный ответ, профилактическая ЛС ЭМ	121	46 лет, без рецидива, девочке 10 лет
8	Б1 аборт	32	РЭ	29	+	9	Роды (в 32 нед. кровотечение, экстренное КС, двойня)	20 мес. 4 мес после родов РЭ G1	ЛС ЭМП, газовая лимфаденэктомия	114	40 лет, без рецидива, 2 девочки 9 лет
9	–	22.2	РЭ	36	+	4	С/выкидыш в 1-м триместре	6 мес., РЭ G1	ГТ, излечение, спонтанная беременность, антенатальная гибель плода на 27 неделе. Рецидив G1 РЭ. От хирургического лечения отказалась. 2 раза РДВ – без атипии. Спонтанная беременность. Роды (КС плановое в 39 нед.).	137	47 лет, без рецидива, мальчику 6 лет
10	Б1 вне- маточная 1	23.4	РЭ	32	–	4	С/выкидыш в 1-м триместре	9 мес., РЭ G2	ГТ, полный ответ	92	40 лет, без рецидива, детей нет, 1 крiono эмбрион без ПГТ

Примечание – ГТ – гормонотерапия; Б – беременность; КС – кесарево сечение; С/выкидыш – самопроизвольный выкидыш; ЛС – лапароскопия, ЭМ экстирпация матки; ЭМП – экстирпация матки с придатками

Показатель ИМТ варьировал от 17.9 до 32 кг/м², медиана составила 23 кг/м². Всего одна пациентка имела ожирение (ИМТ 32 кг/м²) и еще одна пациентка избыточный вес (ИМТ 27 кг/м²).

Время от окончания противоопухолевого лечения до наступления беременности составило от 1 до 31 месяца (медиана 4,5 месяца). У 7 пациенток беременности после гормонотерапии наступили спонтанно, у трех в результате ЭКО.

Беременности завершились родами у 7 пациенток, в 3 случаях были самопроизвольные выкидыши в 1-м триместре. Таким образом, до установления рецидива после гормонотерапии успели родить 7 из 10 пациенток. После исходного лечения АГЭ (n = 5) в 3 случаях рецидив представлял собой снова АГЭ, в 1 случае диагностирована G1 эндометриоидная аденокарцинома без признаков инвазии опухоли в миометрий. В одном случае при лапароскопии и удалении кисты яичника 4 см установлен диагноз эндометриодного рака яичников G1 без признаков опухолевого роста в эндометрии.

При исходном диагнозе РЭ рецидив во всех случаях был представлен эндометриоидной аденокарциномой без признаков инвазии в миометрий, в 4 случаях Grade 1, в одном случае Grade 2.

Хирургическое лечение по поводу рецидивов проведено 5 пациенткам. В 4 случаях выполнена лапароскопия и экстирпация матки с придатками, в одном случае дополнительно тазовая лимфаденэктомия. По результатам планового гистологического исследования распространения опухоли за пределы эндометрия не установлено. У пациентки 29 лет при лапароскопии по поводу кисты левого яичника 4 см установлен диагноз эндометриодного рака яичников G1. По результатам РДВ в полости матки без опухолевого роста. По месту жительства выполнена аднексэктомия слева, оментэктомия, биопсия брюшины и рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии. Далее пациентка выбыла из-под наблюдения.

Повторные курсы гормонотерапии по поводу рецидивов проведены 5 пациенткам и во всех случаях достигнут полный ответ, однако только у 1 из этих 5 пациенток после консервативного лечения рецидива были роды. Профилактическая

гистерэктомия выполнена 2 из 5 пациенток, получивших повторный курс гормонотерапии по поводу рецидива, поскольку пациентки в силу возраста уже не планировали беременности.

Особого внимания заслуживают два клинических наблюдения, когда рецидивы следует считать ассоциированными с беременностью.

В первом случае у пациентки 36 лет проведена гормонотерапия по поводу начального РЭ. Через 4 мес после достижения полного ответа наступила спонтанная беременность. В сроке 9–10 недель выполнено РДВ по поводу неразвивающейся беременности и при гистологическом исследовании в эндометрии рецидив G1 эндометриоидной аденокарциномы. Кариотип плода 47 XX. Проведен повторный курс гормонотерапии с достижением полного ответа, после чего вновь наступает спонтанная беременность, однако в 27 недель диагностируется антенатальная гибель плода. Через 9 мес выполняется гистероскопия и РДВ и по результатам гистологического исследования второй рецидив в виде G1 эндометриоидной аденокарциномы. Пациентка отказалась от хирургического лечения, в последующем дважды выполнялось РДВ, без атипии по результатам гистологического исследования эндометрия. Вновь наступает спонтанная беременность, в 39 недель плановое кесарево сечение. На момент последнего обследования в 01.2025 пациентка 47 лет находится в ремиссии, сыну 6 лет, от предложенной профилактической гистерэктомии отказывается.

Во втором случае у пациентки 30 лет через 9 мес после завершения гормонотерапии по поводу РЭ в результате второй попытки ЭКО наступает беременность двойней. В 32 нед. экстренное кесарево сечение в связи с кровотечением, родились две девочки (вес 2000 и 2000 г, рост 43 и 42 см, Апгар 7/7). При плановом обследовании пациентки через 4 мес. после родов выполнена гистероскопия и РДВ. По результатам гистологического исследования рецидив G1 эндометриоидной аденокарциномы. Проведено хирургическое лечение в объеме лапароскопии, экстирпации матки с придатками, тазовой лимфаденэктомии. В операционном материале без опухолевого роста. На момент последнего обследования в 01.2025 пациентка 40 лет находится в ремиссии, дочкам 9 лет.

Таким образом, один рецидив, ассоциированный с беременностью, был диагностирован на фоне замершей беременности в I триместре, второй через 4 мес. после родов. Прогрессирования РЭ на фоне прогрессирующей беременности не наблюдалось.

После лечения рецидивов все, кроме одной пациентки с диагнозом эндометриоидного рака яичников, прослежены до 01.2025. Длительность наблюдения от лечения рецидива до последнего обследования составила от 92 до 197 месяцев, медиана 113 месяцев. Возраст 10 прослеженных пациенток на момент последнего обследования варьировал от 37 до 54 лет (медиана 46,5 лет), все женщины живы без признаков рецидива. Три пациентки после консервативного лечения рецидивов до настоящего времени еще не приняли решения в пользу профилактической гистерэктомии, хотя уже не планируют беременность в силу возраста. У 7 пациенток здоровые дети в возрасте от 6 до 15 лет, в одном случае приемный ребенок, и у одной пациентки 40 лет детей нет, но есть 1 крио эмбрион.

Таким образом, онкологический прогноз при развитии рецидива после гормонотерапии АГЭ и РЭ в целом следует оценить как благоприятный.

Профилактическую гистерэктомию для снижения риска рецидивов рекомендовали всем пациенткам, успешно реализовавшим репродуктивную функцию, то есть имевшим роды, а также в случаях, когда планирование беременности становилось не актуальным, например, в силу возраста женщины. Среди 114 пациенток, включенных в исследование, согласились на выполнение профилактической гистерэктомии всего 8 женщин, что составило 7%. При плановом патоморфологическом исследовании операционного материала после профилактической гистерэктомии ни в одном случае рецидива АГЭ или РЭ не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российской Федерации в 2023 году у женщин впервые выявлено 366 678 злокачественных новообразований (ЗНО), что составило 225 случая на 100 000 женского населения. Рак тела матки занимает третье место по частоте (8,0%) у женщин после злокачественных опухолей молочной железы (22,5%) и кожи, исключая меланому (15,6%) (Шахзадова А. О., Старинский В. В., Лисичникова И. В., 2024). На долю пациенток репродуктивного возраста от 20 до 44 лет приходится 5,4% случаев рака эндометрия, что в абсолютных цифрах составляет 1300 новых случаев в год, и этот показатель не имеет тенденции к снижению (Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О., 2024).

Согласно действующим Клиническим рекомендациям МЗ РФ «Рак тела матки и саркомы матки», у молодых пациенток с начальным (неинвазивным) высокодифференцированным раком тела матки рекомендуется гормональное лечение с сохранением фертильности. В качестве лекарственных средств утверждено назначение на срок не менее 6 месяцев внутриматочной спирали с левоноргестрелом (52 мг) ± препаратов из группы аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона или медроксипрогестерона в дозе 400–600 мг/сут. Частота полного ответа при использовании левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы (ЛС-ВМС) в сочетании с гозерелином для пациенток с диагнозом РЭ составляет 89–96%. Для АГЭ установлена высокая эффективность монотерапии ЛС-ВМС с частотой полного ответа 98–100%. Таким образом, более 95% пациенток с диагнозом АГЭ и начального РЭ могут быть излечены консервативно при строгом соблюдении установленных критериев отбора, при этом закономерно ожидать, что немалая доля пациенток столкнется в последующем с проблемой бесплодия.

Клинические рекомендации МЗ РФ «Рак тела матки и саркомы матки» указывают на необходимость достижения беременности в кратчайшие сроки после излечения, что обусловлено высокой частотой рецидивов АГЭ и РЭ, и допускают применение ВРТ после гормонотерапии. Однако в случае наступления у пациентки бе-

ременности, как спонтанной, так и после ВРТ, специальные рекомендации по ведению беременности и родам отсутствуют и данных по прогнозам в отношении акушерских исходов в отечественной научной литературе нет.

Проведенное исследование впервые отвечает на актуальные вопросы в отношении прогноза течения беременностей и родов после гормонотерапии АГЭ и РЭ. Выводы и практические рекомендации основываются на анализе данных 114 женщин, что является в настоящее время самой большой по численности группой пациенток, имевших беременности после лечения АГЭ и РЭ. В нашем исследовании установлено, что беременности завершаются родами у 77,2% женщин. Наибольшее число наблюдений опубликовано Park J. Y. с соавторами в 2012 и 2013 годах. В серии исследований сообщено о 141 пациентке с РЭ и консервативным лечением, после которого беременность наступила у 73%, а роды произошли у 66% женщин. Частота самопроизвольного выкидыша в I триместре составляет 17,5%, внематочной беременности – 3,5% и не отличается при беременностях, наступивших самостоятельно или после ВРТ. Частота преждевременных родов составляет 24,5% при самостоятельных беременностях и 48,6% после применения ВРТ. Среди осложнений I триместра в обеих группах наиболее часто развивалась угроза прерывания беременности (52,9% и 52,3%, соответственно). Во II триместре частота угрозы позднего выкидыша составила 27,3% в 1-й группе и 48,6% во 2-й группе. Истмико-цервикальная недостаточность диагностирована у 16,4% женщин, имевших спонтанную беременность, и у 34,3% женщин с беременностью после ВРТ.

Опубликовано только одно крупное исследование Chao An-Shine с соавторами, обобщившее данные доступных литературных источников за период с 1990 по 2005 годы, в которых сообщалось об особенностях течения беременности у пациенток после консервативного лечения рака эндометрия в зависимости от способа зачатия (ВРТ или спонтанное/внутриматочная инсеминация). Средний возраст женщин был 32,1 года. В группе пациенток, беременность у которых наступила в результате ВРТ достоверно чаще по сравнению с группой со спонтанным зачатием развивались преждевременные роды (46,7 против 6%), многоплодие (40 против

6%), кесарево сечение (93,3 против 22%) и акушерские осложнения, такие как преэклампсия и гестационный сахарный диабет (22 против 2%).

Этот метаанализ продемонстрировал значительно большую частоту выявления гипертензивных расстройств, преждевременных родов, многоплодной беременности и операции кесарева сечения у женщин после ВРТ. Наше исследование значимых различий течения беременности между пациентками со спонтанной беременностью и после ВРТ не показал.

Отмечена высокая частота оперативного родоразрешения, составившая 50,9% при спонтанных беременностях и 91,4% после ВРТ. Наиболее распространенным осложнением раннего неонатального периода у новорожденных была морфофункциональная незрелость – 24,5% в случаях спонтанных беременностей и 57,1% после ВРТ. Вариант достижения беременности (спонтанная или после ВРТ) и исход беременности не влияли на показатели безрецидивной выживаемости. Частота рецидивов составила 7,9%, при этом рецидивов, ассоциированных с беременностью, не зарегистрировано.

Возраст пациенток, включенных в исследование, не имел значимых различий между группами и составил: в 1-й группе находился в пределах от 19 до 40 лет ($31,1 \pm 1,1$ года), во 2-й группе от 20 до 43 лет ($33,2 \pm 2,5$ года).

Анализируя возраст больных, включенных в исследование, необходимо особо подчеркнуть современную тенденцию к более позднему планированию женщинами беременности, что увеличивает число пациенток, не имеющих детей на момент установления онкологического диагноза. В настоящем исследовании 71% пациенток не имел ни одной беременности в анамнезе до лечения АГЭ и РЭ, что может быть связано не только с бесплодием и патологией эндометрия, но и особенностями репродуктивного поведения современных женщин. Это может свидетельствовать о том, что откладывание реализации репродуктивной функции на старший репродуктивный возраст является одним из факторов риска.

В течение последующих десятилетий различные авторы, изучавшие метод гормонотерапии, сообщали наряду с онкологическими и репродуктивные резуль-

таты лечения в виде частоты наступления беременностей и родов. Согласно систематическому обзору Carpelletti и соавт. 2021 года по результатам гормонального лечения начального РЭ у 861 пациентки, вероятность наступления беременности составила 26,5%, вероятность живорождения – 20,5%. По данным наиболее крупного российского исследования, включавшего 418 пациенток в диагнозом АГЭ и РЭ, роды после гормонотерапии АГЭ и РЭ были у 42% женщин, сохранивших репродуктивные намерения после окончания противоопухолевого лечения, при этом у 38% беременности наступили после применения ВРТ.

Суммарный показатель живорождения в обеих группах составил 77,2% (88/114): в 1-й группе 75,7% (53/70), во 2-й группе 79,5% (35/44). Полученные результаты согласуются с данными Chao A. S. (2011) и Gallos I. D. (2012), показавшими частоту живорождения 67% и 75% соответственно. В нашем исследовании преобладали молодые пациентки с нормальным ИМТ и отсутствием коморбидных заболеваний.

Ожидаемым осложнением течения первого триместра у женщин после заболевания эндометрия и многочисленных внутриматочных вмешательств является невынашивание беременности. Согласно данным ряда авторов (Айрапетов Д. Ю., 2012; Побединская О. С., 2013; Кобаидзе Е. Г., 2019) прерывание беременности у пациенток после пролеченного рака эндометрия обусловлено развитием хронического эндометрита и неполноценностью инвазии цитотрофобласта.

В нашем исследовании угроза прерывания беременности была диагностирована в 52,9% (37/70) и 52,3% (23/44) случаев соответственно ($p = 0,879$), а суммарная частота выкидыша до 12 недель достигала 17,5% (20/114) и не имела значимых различий при сравнении между группами со спонтанной и индуцированной беременностью (17,1% (12/70) и 18,2% (8/44) соответственно). Близкие результаты были получены в исследованиях Simpson A. N. (2014) и Park J. Y. (2013), в которых суммарный показатель прерывания беременности составлял 27% и 16%.

В 1-й группе все беременности были одноплодными, во 2-й группе у 15,9% (7/44) диагностирована дихориальная диамниотическая двойня, что соотносится со

средними показателями частоты наступления многоплодных беременностей после применения ВРТ (Калашников С. А., 2020; Abdelhafez M. S., 2018).

Несмотря на более высокий риск прерывания многоплодной беременности (Баринов С. В., 2020), в нашем исследовании все пациентки доносили беременность до 36–38 недель и были родоразрешены путем операции кесарево сечение.

Значимым осложнением II триместра стало развитие истмико-цервикальной недостаточности, диагностированной у 16,4% (9/55) и 34,3% (12/35) пациенток соответственно группам ($p = 0,061$). Распространенность ИЦН в популяции не превышает 1% (Thakur M., 2021), по нашим данным у пациенток после консервативного лечения АГЭ и РЭ риски ее формирования повышаются почти в 22 раза. Мы полагаем, что данное осложнение беременности может быть обусловлено высокой частотой внутриматочных вмешательств в процессе консервативного лечения онкологического заболевания. Нами установлено, что суммарная частота выполненных лечебно-диагностических гистероскопий с РДВ в 1-й группе составила $5,1 \pm 1,2$, во 2-й группе $5,2 \pm 1,3$ ($p > 0,05$).

По данным Кузнецова О. В. патогенетическими факторами ИЦН могут быть функциональные или структурные дефекты шейки матки, соответственно ИЦН классифицируется на функциональная и анатомическая (органическая) формы. Анатомическая (органическая) ИЦН — это результат посттравматических изменений структуры шейки матки: механическое расширение цервикального канала перед выскабливанием матки, разрывы шейки матки в родах, особенно невосстановленные, формирующие рубцовую деформацию шейки матки.

У 5,7% (2/35) пациенток 2-й группы с многоплодной беременностью в 27–28 недель была диагностирована преэклампсия, проявляющаяся умеренной артериальной гипертензией и следовой протеинурией. Раннее начало преэклампсии может быть связано с плацентарными нарушениями, ассоциированными с исходной неполноценностью эндометрия (Lisonkova S., 2013; Jim B., Karumanchi S. A., 2017), быть ассоциированным с многоплодием и применением ВРТ. Частота развития преэклампсии в развитых странах составляет от 2 до 8% (Ives C. W., 2020; Rana S.,

2020) и ассоциируется прежде всего с нарушением процессов инвазии цитотрофобласта. Низкие показатели развития преэклампсии у пациенток, перенесших АГЭ и РЭ свидетельствуют о том, что перенесенное заболевание не оказывает значимого влияния на качество плацентации и не должно рассматриваться в качестве ведущего фактора риска развития данной патологии.

Гестационный сахарный диабет развился у 9,1% (5/55) и 8,6% (3/35) пациенток соответственно группам ($p = 0,933$), что соотносится с популяционными данными (Federation ID. IDF Diabetes Atlas, 2019). Проведенный корреляционный анализ выявил прямую зависимость между частотой развития ГСД и исходными показателями ИМТ женщин и ее отсутствие в зависимости от наличия АГЭ и начального РЭ в анамнезе.

Многочисленные внутриматочные вмешательства являются самостоятельным фактором риска развития аномалий плацентации (Доброхотова Ю. Э., 2023; Куликов И. А., 2023). В нашем исследовании предлежание плаценты было выявлено у 8,9% (8/90) пациенток, случаев вращающейся плаценты не было. Распространенность аномального прикрепления плаценты в популяции достигает 0,17% (Jauniaux E., 2019). Для развития предлежания плаценты необходимо наличие исходных изменений матки, таких как рубец после кесарева сечения, атрофических и воспалительных процессов после РДВ или миомэктомии (Jauniaux E., 2019). Высокий процент данного осложнения у пациенток с АГЭ и РЭ в анамнезе обусловлен высокой частотой лечебно-диагностических внутриматочных манипуляций, проводимых на фоне терапии онкологического заболевания.

В III триместре угроза преждевременных родов была диагностирована почти у каждой 3 пациентки 1-й и 2-й групп наблюдения. При этом во всех случаях многоплодной беременности отмечались клинические признаки угрожающих преждевременных родов (20%, 7/35). Суммарная частота преждевременных родов была значимо выше в группе женщин после ВРТ 37,1% (17/35) и у пациенток с ранее диагностированной ИЦН (34,3%, 12/35) [$p \leq 0,05$].

В литературе отсутствуют данные о частоте развития преэклампсии и задержки роста плода у пациенток с АГЭ и раком эндометрия в анамнезе. В нашем

исследовании методически обеспеченный анализ специфики течения беременности по триместрам ее развития показал отсутствие связи между перенесенным консервативным лечением АГЭ и РЭ, и вероятностью развития умеренной преэклампсии, ГСД и ЗРП.

Реализация риска в каждом конкретном случае зависит от совокупности факторов и условий, воздействие на которые позволяет предотвратить развитие осложнений беременности и родов у женщин с АГЭ и РЭ в анамнезе.

Данное заключение позволяет включить таких беременных в группу высокого риска по развитию гестационных осложнений и актуализировать для них проведение профилактической терапии

Полученные нами данные по частоте досрочного родоразрешения при наличии ИЦН согласуется с Проничевой С. В. (2019) и Cavoretto P. (2018). Частота преждевременных родов была значимо выше в группе пациенток, беременность у которых наступила благодаря ВРТ, что согласуется с данными Зайнулиной М. С. (2011) и Лысенко И. М. (2015).

Суммарная частота родов через естественные родовые пути составила 32,9% (29/88). Отмечена более высокая частота развития слабости родовой деятельности (15,1% (8/53) и 42,9% (15/35) соответственно, $p = 0,01$), которая почти в 3 раза превышала среднепопуляционные показатели («Здравоохранение в России 2023»). Роды путем операции кесарева сечения произошли у 67,0% (59/88), что в 3 раза превышает показатели в г. Москва за 2022–2023 гг.

Анализ показаний к кесареву сечению выявил, что чаще всего операция выполнялась элективно в связи с отягощенным онкологическим анамнезом. Безусловно, наличие атипической гиперплазии и начального рака эндометрия не является абсолютным показанием для оперативного родоразрешения. Однако совокупные показатели, такие как возраст, бесплодие и перенесенное онкологическое заболевание влияют на выбор тактики родоразрешения. В нашей работе была выявлена прямая корреляционная зависимость между частотой проведения операции кесарево сечение, применением ВРТ и наличием онкологического анамнеза.

Анализ структуры осложнений у новорожденных в сформированных группах показал, что наибольшее их количество в раннем неонатальном периоде наблюдалось среди недоношенных детей

Таким образом, при сравнении со среднепопуляционными показателями, мы выявили следующие отличия: у пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия в анамнезе в I триместре осложняется угрозой прерывания беременности в каждом 2-м случае. Истмико-цервикальная недостаточность диагностируется у каждой 4 (16,4%) пациентки с АГЭ и у каждой 3 (34,3%) женщины с РЭ в анамнезе. Угроза преждевременных родов значимо чаще развивается после применения ВРТ (17,1%). Частота операции кесарева сечения составляет 50,9% и 91,4% в группах спонтанного и индуцированного наступления беременности.

Важнейший вопрос – частота рецидивов после консервативного гормонального лечения АГЭ и начального рака эндометрия.

Представленные данные свидетельствуют о возможном успешном лечении прогестинами молодых больных высокодифференцированным раком эндометрия с восстановлением фертильности. Однако такого рода терапия таит в себе и риск, так как возможны ранние и поздние рецидивы с дальнейшим метастазированием при опухоли, которая на первоначальном этапе могла быть оперирована с благоприятным исходом заболевания.

В нашем исследовании длительность наблюдения после окончания противоопухолевого лечения у 114 пациенток, включенных в исследование, составила от 6 до 202 мес., медиана – 54 месяца. За время наблюдения у 10 (8,8%) пациенток были установлены рецидивы АГЭ и РЭ в сроки от 6 до 120 месяцев. Медиана времени до рецидива составила 20 месяцев.

При анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от исходного диагноза АГЭ против РЭ статистически значимых различий не получено. Частота рецидивов в 1-й группе составила 6/70 (8,6%), во 2-й группе – 4/44 (9,1%) [$p > 0,05$]. Нами установлено, что безрецидивная выживаемость не отличалась в группе пациенток со спонтанными беременностями без ВРТ в сравнении с группой, где беременности наступили после ВРТ ($p = 0,351$). Статистически значимых различий в

безрецидивной выживаемости в зависимости от исхода беременности (роды или другой исход, включая аборт и внематочные беременности) получено не было ($p = 0,213$). Зафиксировано два клинических наблюдения, когда рецидивы следует считать ассоциированными с беременностью.

Таким образом, проведенное исследование позволяет впервые сформулировать прогноз в отношении течения и исходов беременностей, наступающих после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ.

Полученные результаты указывают на низкую частоту рецидивов АГЭ и РЭ после наступления беременности, независимо от исхода беременности.

В настоящее время ведение молодых пациенток с диагнозом АГЭ и начального РЭ представляется мультидисциплинарной проблемой, где важное место занимает успешная реализация репродуктивной функции после завершения онкологического этапа лечения. Достижение этой цели требует комплексного подхода онкологов и акушеров-гинекологов и интеграции современных методов ведения беременностей и родов с учетом результатов, выводов и практических рекомендаций проведенного исследования. В связи с вышесказанным, нами был разработан алгоритм ведения пациенток после завершения онкологического этапа, который включает в себя ведение пациенток до наступления беременности, а именно подробное обсуждение с ними индивидуальных рисков, связанных с предстоящей беременностью, обсуждение прегравидарной подготовки и обследований по приказам 1130н и 803н при ВРТ, консультацию репродуктолога. По выработанному нами алгоритму рекомендуется стандартное ведение беременности по клиническим рекомендациям, дополнительно необходима ранняя прогестероновая поддержка, с 14 недель беременности регулярная цервикометрия, в связи с высоким риском невынашивания и возникновения ИЦН. Метод родоразрешения выбирается по акушерским показаниям. Также в алгоритме отражено послеродовое наблюдение, а именно через 8 недель после родов обследование у онкогинеколога с обязательным проведением ГС с РДВ, для решения вопроса о дальнейшей тактике наблюдения или возможного планирования следующей беременности (Рисунок 9).

ВЫВОДЫ

1. Суммарный показатель живорождения у пациенток после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ составил 77,2%. Не установлено различий в показателе живорождения в зависимости от варианта достижения беременности – 75,7% при спонтанной беременности и 79,5% после ВРТ ($p > 0,05$).

2. Частота самопроизвольного прерывания беременности в I триместре не отличалась при беременностях, наступивших самостоятельно или после ВРТ, и составила 17,1% для спонтанных беременностей и 18,2% для индуцированных ($p > 0,05$). Частота внематочной беременности составила 3,5% и не зависела от варианта достижения беременности.

3. Среди осложнений I триместра у женщин в обеих группах наиболее часто развивалась угроза прерывания беременности – 52,9% при спонтанных беременностях и 52,3% после ВРТ ($p > 0,05$). Во II и III триместре при беременностях после ВРТ чаще в сравнении со спонтанными беременностями наблюдалась угроза позднего выкидыша и преждевременных родов ($p < 0,05$). Установлено увеличение частоты истмико-цервикальной недостаточности до 23,3% во II триместре и 23,9% в III триместре без значимых отличий между спонтанными и индуцированными беременностями. Частота преждевременных родов для всех пациенток, включенных в исследование, составила 34,1%.

4. Отмечена высокая частота оперативного родоразрешения, составившая для всех пациенток 67%, при спонтанных беременностях – 50,9% и 91,4% после ВРТ ($p < 0,05$). Наличие в анамнезе АГЭ и РЭ являлось основным показанием к оперативному родоразрешению у 64,4% пациенток.

5. Показатели 3-летней и 5-летней безрецидивной выживаемости при наличии беременности после консервативного гормонального лечения АГЭ и начального РЭ составили 95% и 92%, соответственно. Общая частота рецидивов составила 8,8%. Вариант достижения беременности (спонтанная или после ВРТ) и исход

беременности (роды или другие исходы, включая выкидыши и внематочные беременности) не влияли на показатели безрецидивной выживаемости. Прогноз при выявлении рецидива АГЭ или РЭ после беременности в целом благоприятный.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При достижении полного ответа после консервативного гормонального лечения АГЭ и РЭ всем пациенткам, сохранившим репродуктивные намерения, рекомендуется обследование у репродуктолога для определения оптимального метода достижения беременности.

2. Для лечения бесплодия у пациенток с АГЭ и РЭ в анамнезе возможно, обосновано и безопасно применение ВРТ.

3. До наступления беременности и после родов пациенткам следует регулярно проходить обследование у онкогинеколога.

4. После наступления спонтанной или индуцированной беременности пациентки с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе наблюдаются в соответствии с клиническим протоколом «Нормальная беременность МЗ РФ» и приказом 1130н.

5. Ведение беременных после лечения АГЭ и РЭ требует динамического УЗИ с цервикометрией с 14-й недели беременности в связи с высоким риском формирования ИЦН со своевременной коррекцией ИЦН, также рекомендовано раннее назначение вагинального прогестерона в дозе 200 мг.

6. Метод родоразрешения определяется по акушерским показаниям. Наличие в анамнезе АГЭ или начального РЭ не следует рассматривать в качестве самостоятельного показания к кесареву сечению. В родах необходимо проводить профилактику развития слабости родовой деятельности. При оперативном родоразрешении рекомендуется дополнительная ревизия органов брюшной полости.

7. После реализации репродуктивной функции или при достижении пациенткой возраста, когда планирование беременности становится не актуальным, рекомендуется выполнение профилактической гистерэктомии.



Рисунок 10 – Алгоритм ведения пациенток после консервативной гормональной терапии при АГЭ и начальном РЭ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГЭ** – атипическая гиперплазия эндометрия
ВРТ – вспомогательно-репродуктивные технологии
ГнРГ – гонадотропин релизинг гормон
ГС – гистероскопия
ЗНО – злокачественные новообразования
ЗРП – задержка роста плода
ИМТ – индекс массы тела
ИЦН – истмикоцервикальная недостаточность
КТ – компьютерная томография
ЛС-ВМС – левоноргестрелсодержащая внутриматочная система
ЛТ – лучевая терапия
ЛЭМ – лапароскопическая экстирпация матки
ЛЭМП – лапароскопическая экстирпация матки с придатками
МА – мегестрола ацетат
МПА – медроксипрогестерона ацетат
МПК – маточно-плацентарный кровоток
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОК – оральные контрацептивы
ПР – прогестероновые рецепторы
РДВ – раздельное диагностическое выскабливание
РДС – респираторный дистресс-синдром
РЭ – рак эндометрия
СГТ – самостоятельная гормонотерапия
СД – сахарный диабет
ХЛТ – химиолучевая терапия
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
ЭМ – экстирпация матки
ЭМП – экстирпация матки с придатками
ЭР – эстрогеновые рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авасова, Ч. А. Возможно ли сочетание рака эндометрия и беременности? / О. В. Новикова, Е. Г. Новикова, Ч. А. Авасова, В. Д. Мокина // IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии // Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Т. 4, № 2.
2. Аракелов, С. Э. Факторы риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, С. Э. Аракелов [и др.]. – М. : «ИД Академиздат», 2019. – Т. 17. – С. 19–21.
3. Арутюнян, Н. А. Роль определения иммунологических маркеров эндометрия у женщин с бесплодием и гиперплазией эндометрия / Т. А. Джибладзе, Н. А. Арутюнян // Акушерство и гинекология им В.Ф. Снегирева. – 2015. – № 4. – С. 27–28.
4. Бахидзе, Е. В. Фертильность, беременность и гинекологический рак / Е. В. Бахидзе. – М. ; СПб. : ДИЛЯ, 2004. 284 с.
5. Гребенникова Э. К. Вопросы этиологии, патогенеза и факторы риска пролиферативных процессов эндометрия / Э. К. Гребенникова, В. Б. Цхай, А. И. Пашов, Е. Н. Сивова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 2 (49). – С. 3–7.
6. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с. – ISBN 978-5-85502227-8.
7. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
8. Куулар, А. А. Прогнозирование риска озлокачествления гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте / А. А. Куулар, И. М. Оридиянц, А. А. Ямурзина, Д. С. Новгинов // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – № 1 (51). – С. 57–63 с.
9. Новикова, О. В. Показатели фертильности при рецидивах атипичской гиперплазии и начального рака эндометрия после самостоятельной гормонотерапии /

О. В. Новикова, Ю. А. Лозовая // Репродуктивные технологии в онкологии. – 2015. – С. 26.

10. Максимов, С. Я. Минимальный рак эндометрия / С. Я. Максимов // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 60–67.

11. Новикова, Е. Г. Лечение атипичической гиперплазии эндометрия / Е. Г. Новикова, О. В. Чулкова, С. М. Пронин // Практическая онкология. – Т. 4, № 1. — С. 52–59.

12. Новикова, О. В. Возможно ли сохранение фертильности при рецидивах после консервативного лечения атипичической гиперплазии и начального рака эндометрия? / О. В. Новикова, Е. Г. Новикова, К. В. Краснопольская [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 4. – С. 45–51.

13. Новикова, О. В. Лечение рецидивов атипичической гиперплазии и начального рака эндометрия после самостоятельной гормонотерапии / О. В. Новикова, Е. Г. Новикова, Н. Н. Волченко [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 1. – С. 68–76.

14. Новикова, Е. Г. Предрак и начальный рак эндометрия / Е. Г. Новикова, О. В. Чулкова, С. М. Пронин. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – 136 с. – ISBN 5-89481-365-4.

15. Новикова, О. В. Самостоятельная гормонотерапия предрака и начального рака эндометрия: За и Против / О. В. Новикова, Ю. Ю. Андреева, Е. Г. Новикова // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 3.

16. Новикова, О. В. Новый вариант гормонального лечения атипичической гиперплазии и начального рака эндометрия с сохранением фертильности / О. В. Новикова, Ч. А. Авасова, Е. Г. Новикова [и др.] // Онкогинекология. – 2019. – №1. – С. 36–45.

17. Леваков, С. А. Лечение пациенток с эндометриальной гиперплазией / С. А. Леваков, Н. А. Шешукова, О. В. Большакова, Е. А. Обухова // Проблемы репродукции. – 2017. – № 2 (23). – С. 33–36.

18. Пашов, А. И. Иммуногистохимические аспекты консервативного комбинированного лечения атипичической гиперплазии и высокодифференцированной

аденокарциномы эндометрия у женщин репродуктивного возраста / А. И. Пашов, Е. Н. Сивова, А. В. Букреев, А. П. Фокина // Онкогинекология. – 2015. – № 4. – С. 29–33.

19. Пашов, А. И. Возможности органосохраняющего лечения женщин репродуктивного возраста с начальными формами рака эндометрия / А. И. Пашов, В. Б. Цхай, Е. Н. Сивова // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2010. – № 1. – С. 132–134.

20. Пашов, А. И. Комбинированная гормонотерапия агонистами гонадолиберина и внутриматочной левоноргестрел-релизинг системой сложной атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия: проспективное пилотное исследование / А. И. Пашов, В. Б. Цхай, Е. Н. Сивова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 3-1 (85). – С. 43–45.

21. Рубцова, Н. А. Рак эндометрия: предоперационное стадирование. Сопоставление информативности ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии / Н. А. Рубцова, Е. Г. Новикова, В. Е. Сеницын // Вестн. рентгенодиолог. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 34–44.

22. Сивова, Е. Н. Комбинированное лечение пролиферативных процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / А. И. Пашов, Е. Н. Сивова, Я. Ю. Метринский // Доктор.Ру. – 2020. – № 1 (19). – С. 51–54.

23. Сивова, Е. Н. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза пролиферативных процессов эндометрия / Е. Н. Сивова, А. И. Пашов, А. В. Букреев, А. П. Фокина // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 1. – С. 16–22.

24. Урманчеева, А. Ф. Гинекологический рак в сочетании с беременностью / А. Ф. Урманчеева // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 184–197.

25. Чулкова, О. В. Концепция органосохраняющего лечения в онкогинекологии / О. В. Чулкова, Е. Г. Новикова, Е. А. Ронина [и др.] // Практическая онкогинекология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 86–92.

26. ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists. Oocyte cryopreservation. ACOG: Committee Opinion No. 584 // Obstet. Gynecol. – 2014. – № 1 (123). – P. 221–222.

27. Anveden, A. Longterm incidence of female-specific cancer after bariatric surgery or usual care in the Swedish obese subjects study / A. Anveden, M. Taube, M. Peltonen [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – № 145. – P. 224–229.

28. Abu-Abid, S. Obesity and cancer / S. Abu-Abid, A. Szold, J. Klausner // *J. Med.* – 2002. – № 33. – P. 73.

29. Abu-Rustum, N. R. A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: toward improving individualized cancer care / N. R. Abu-Rustum, Q. Zhou, J. D. Gomez [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – № 116. – P. 399.

30. Alonso, S. Hysteroscopic surgery for conservative management in endometrial cancer: a review of the literature / S. Alonso, T. Castellanos, F. Lapuente, L. Chiva // *E-cancer medical science.* – 2015. – № 9. – P. 505.

31. Alkushi, A. Interpretation of p53 immunoreactivity in endometrial carcinoma: establishing a clinically relevant cut-off level / A. Alkushi, P. Lim, A. Coldman [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2004. – № 23. – P. 129.

32. Alektiar, K. M. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? / K. M. Alektiar, E. Venkatraman, N. Abu-Rustum, R. R. Barakat // *Cancer.* – 2003. – № 98. – P. 2368.

33. Azim, A. Letrozole for ovulation induction and fertility preservation by embryo cryopreservation in young women with endometrial carcinoma / A. Azim, K. Oktay // *Fertil. Steril.* – 2007. – № 88. – P. 657–664.

34. Alvarez, T. Molecular profile of grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: is it a type I or type II endometrial carcinoma? / T. Alvarez, E. Miller, L. Duska, E. Oliva // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2012. – № 36. – P. 753.

35. Anastasi, E. Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory overview / E. Anastasi, T. Filardi, S. Tartaglione [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2018. – № 56. – P. 1413.

36. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 426: The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding // *Obstet Gynecol.* – 2009. – № 113. – P. 462.

37. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. – Atlanta : American Cancer Society, 2019. – URL: <http://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf> (accessed: 16.10.2019).

38. American Cancer Society. Surgery for endometrial cancer. – Atlanta (GA) : American Cancer Society, 2017. – URL: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/treating/surgery.html> (cited: 03.07.2019).

39. Arendas, K. Hysteroscopic resection in the management of early-stage endometrial cancer: report of 2 cases and review of the literature / K. Arendas, M. Aldossary, A. Cipolla [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2015. – № 22. – P. 34.

40. Han, A. R. Pregnancy Outcomes Using Assisted Reproductive technology after fertility-preserving therapy in patients with endometrial adenocarcinoma or atypical complex hyperplasia / A. R. Han, Y.-S. Kwon, D. Y. Kim [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2009. – № 19. – P. 147–151.

41. Baker, J. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature / J. Baker, A. Obermair, V. Gebiski, M. Janda // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – № 125. – P. 263.

42. Bakkum-Gamez, J. N. Conservative management of atypical hyperplasia and grade I endometrial carcinoma: Review of the literature and presentation of a series / J. N. Bakkum-Gamez, E. Kalogera, G. L. Keeney [et al.] // *J. Gynecol. Surg.* – 2012. – № 28. – P. 262.

43. Batista, T. P. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma / T. P. Batista, C. L. Cavalcanti, A. A. Tejo, A. L. Bezerra // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2016. – № 42. – P. 1367.

44. Bravi, F. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies / F. Bravi, L. Scotti, C. Bosetti [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2009. – № 200. – P. 130.

45. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBO-CAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – № 68. – P. 394–424.

46. Bokhman, J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma / J. V. Bokhman // *Gynecol. Oncol.* – 1983. – № 15. – P. 10.

47. Brinton, L. A. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial / L. A. Brinton, A. S. Felix, D. S. McMeekin [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – № 129. – P. 277.

48. Britton, H. Molecular classification defines outcomes and opportunities in young women with endometrial carcinoma / H. Britton, L. Huang, A. Lum [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2019. – № 153. – P. 487.

49. Broaddus, R. R. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma / R. R. Broaddus, H. T. Lynch, L. M. Chen [et al.] // *Cancer.* – 2006. – № 106. – P. 87.

50. Black, D. Clinicopathologic significance of defective DNA mismatch repair in endometrial carcinoma / D. Black, R. A. Soslow, D. A. Levine [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – № 24. – P. 1745.

51. Bosse, T. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer. A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials / T. Bosse, E. E. Peters, C. L. Creutzberg [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2015. – № 51. – P. 1742.

52. Brown, A. J. Progestin Intrauterine device in an adolescent with grade 2 endometrial cancer / A. J. Brown, S. N. Westin, R. R. Broaddus, K. Schmeler. – DOI 10.1097/AOG.0b013e318234d97c // *Obstet Gynecol.* – 2012 Feb. – № 119 (2 Pt. 2). – P. 423–426.

53. Bedoschi, G. Current approach to fertility preservation by embryo cryopreservation / G. Bedoschi, K. Oktay // *Fertility and Sterility.* – 2013. – Vol. 99, No. 6. – P. 1498–1502.

54. Carneiro, M. M. Fertility-preservation in endometrial cancer: is it safe? Review of the literature / M. M. Carneiro, R. M. Lamaita, M. C. F. Ferreira, A. L. Silva-Filho // *JBRA Assisted Reproduction*. – 2016. – № 4 (20). – P. 232–239.

55. Casadio, P. Fertility Sparing Treatment of Endometrial Cancer with and without Initial Infiltration of Myometrium: A Single Center Experience / P. Casadio, M. La Rosa, A. Alletto [et al.] // *Cancers*. – 2020. – № 12. – P. 3571.

56. Calle, E. E. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults / E. E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond, M. J. Thun // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – № 348. – P. 1625–1638.

57. Cade, T. J. Progestogen treatment options for early endometrial cancer / T. J. Cade, M. A. Quinn, R. M. Rome, D. Neesham // *BJOG*. – 2010. – № 117. – P. 879–884.

58. Cobo, A. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials / A. Cobo, C. Diaz // *Fertil. Steril.* – 2011. – № 96. – P. 277–285.

59. Cao, Z. Association of obesity status and metabolic syndrome with site-specific cancers: a population-based cohort study / Z. Cao, X. Zheng, H. Yang [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2020. – № 123. – P. 1336.

60. Cao, D. Y. Pregnant rate and pregnancy-relating factors of patients with early endometrial carcinoma and severe atypical hyperplasia of endometrium after fertility-preserving treatment by progestin / D. Y. Cao, M. Yu, J. X. Yang [et al.]. – PMID: 24284224 // *Zhonghua Fu Chan*. [Article in Chinese]

61. Chan, J. L. Regret around fertility choices is decreased with pre-treatment counseling in gynecologic cancer patients / J. L. Chan, J. Letourneau, W. Salem [et al.] // *J. Cancer. Surviv.* – 2017. – № 11. – P. 58.

62. Chae, S. H. Pregnancy and oncologic outcomes after fertility-sparing management for early stage endometrioid endometrial cancer / S. H. Chae, S. H. Shim, S. J. Lee [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2019. – № 29. – P. 77–85.

63. Chao, A.-S. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: Case series and literature review / A.-S. Chao, A. Chao, Chin-Jung

Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.tjog.2009.10.006 // Taiwan J. Obstet Gynecol. – 2011 Mar. – № 1 (50). – P. 62–66.

64. Chao, A. S. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: case series and literature review / A. S. Chao, A. Chao, C. J. Wang [et al.] // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2011. – № 50. – P. 62–66.

65. Chang, Y. N. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis / Y. N. Chang, Y. Zhang, Y. J. Wang [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – № 96. – P. 957.

66. Cheung, A. P. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome / A. P. Cheung // Obstet. Gynecol. – 2001. – № 98. – P. 325–331.

67. Chen, M. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing management with oral progestin for women with complex endometrial hyperplasia and endometrial cancer / M. Chen, Y. Jin, Y. Li [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2016. – № 132. – P. 34–38.

68. Cho, A. Continued medical treatment for persistent early endometrial cancer in young women / A. Cho, S. W. Lee, J. Y. Park [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2021. – № 160. – P. 413.

69. Chiva, L. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer / L. Chiva, F. Lapuente, L. Gonzalez-Cortijo [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2008. – № 111. – P. S101–S104.

70. Church, D. N. DNA polymerase ϵ and δ exonuclease domain mutations in endometrial cancer / D. N. Church, S. E. Briggs, C. Palles [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2013. – № 22. – P. 2820.

71. Church, D. N. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer / D. N. Church, E. Stelloo, R. A. Nout [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 2015. – № 107. – P. 402.

72. Constantine, G. D. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors / G. D. Constantine, G. Kessler, S. Graham, S. R. Goldstein // J. Womens Health (Larchmt). – 2019. – № 28. – P. 237.

73. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer // *Obstet Gynecol.* – 2014. – № 123. – P. 1394.

74. Colombo, N. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2016. – № 27. – P. 16.

75. Corpus Uteri // *American Joint Committee on Cancer Staging Manual* / S. B. Edge, D. R. Byrd, C. C. Compton [et al.] (Eds). – 7th ed. – New York : Springer, 2010. – 403 p.

76. Creutzberg, C. L. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma / C. L. Creutzberg, W. L. van Putten, P. C. Koper [et al.] // *Lancet.* – 2000. – № 355. – P. 1404.

77. Creutzberg, C. L. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: Impact on adjuvant therapy / C. L. Creutzberg, A. Leon-Castillo, S. M. De Boer [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2019. – № 3. – P. mdz394.

78. Creasman, W. T. Cancer and pregnancy / W. T. Creasman // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2001. – № 943. – P. 281.

79. Creasman, W. T. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer / W. T. Creasman, F. Odicino, P. Maisonneuve [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2006. – № 95, suppl. 1. – P. S105.

80. Cronin, K. A. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics / K. A. Cronin, A. J. Lake, S. Scott [et al.] // *Cancer.* – 2018. – № 124. – P. 2785.

81. Dominick, S. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen / S. Dominick, M. Hickey, J. Chin, H. I. Su // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – P. CD007245.

82. Dossus, L. Reproductive risk factors and endometrial cancer: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition / L. Dossus, N. Allen, R. Kaaks [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2010. – № 127. – P. 442–451.

83. Dijkhuizen, F. P. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis / F. P. Dijkhuizen, B. W. Mol, H. A. Brölmann, A. P. Heintz // *Cancer*. – 2000. – № 89. – P. 1765.

84. DeLair, D. F. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas / D. F. DeLair, K. A. Burke, P. Selenica [et al.] // *J. Pathol.* – 2017. – № 243. – P. 230.

85. de Boer, S. M. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial / S. M. de Boer, M. E. Powell, L. Mileshkin [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2018. – № 19. – P. 295.

86. De Marzi, P. Hysteroscopic Resection in Fertility-Sparing Surgery for Atypical Hyperplasia and Endometrial Cancer: Safety and Efficacy / P. De Marzi, A. Bergamini, S. Luchini [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2015. – Vol. 22, No 7. – P. 1178–1182.

87. Dhar, K. K. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature / K. K. Dhar, T. NeedhiRajan, M. Koslowski, R. P. Woolas // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – № 97. – P. 924.

88. Duska, L. R. Endometrial cancer in women 40 years old or younger / L. R. Duska, A. Garrett, B. R. Rueda [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – № 83. – P. 388.

89. Dumesic, D. A. Cancer risk and PCOS / D. A. Dumesic, R. A. Lobo // *Steroids*. – 2013. – № 78. – P. 782–785.

90. Dursun, P. A Turkish Gynaecologic Oncology Group study of fertility-sparing treatment for early-stage endometrial cancer / P. Dursun, S. Erkanli, A. B. Guzel [et al.] // *Int. J. Gynaecol Obstet.* – 2012. – № 119. – P. 270–273.

91. Everett, E. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer / E. Everett, H. Tamimi, B. Greer [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – № 90. – P. 150–157.

92. Elliott, J. L. Endometrial adenocarcinoma and polycystic ovary syndrome: Risk factors, management, and prognosis / J. L. Elliott, S. L. Hosford, R. I. Demopoulos [et al.] // *South. Med. J.* – 2001. – № 94. – P. 529–531.

93. Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). – URL: <https://epi.grants.cancer.gov/eecc/> (accessed: 10.10.2019).

94. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies / Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer // *Lancet Oncol.* – 2015. – № 16. – P. 1061–1070.

95. Eskander, R. N. Fertility preserving options in patients with gynecologic malignancies / R. N. Eskander, L. M. Randall, M. L. Berman [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2011. – № 205. – P. 103.

96. Eftekhar, Z. Yarandi Adenocarcinoma: our experiences with 21 patients / Z. Eftekhar, N. Izadi-Mood // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2009. – № 19. – P. 249.

97. Fader, A. N. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship / A. N. Fader, L. N. Arriba, H. E. Frasure, V. E. von Gruenigen // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – № 114. – P. 121.

98. Fader, A. N. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu / A. N. Fader, D. M. Roque, E. Siegel [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – № 36. – P. 2044.

99. Fadare, O. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases / O. Fadare, W. Zheng, M. A. Crispens [et al.] // *Am. J. Cancer. Res.* – 2013. – № 3. – P. 70.

100. Falcone, F. Application of the Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE) to patients conservatively treated: outcomes from an institutional series / F. Falcone, N. Normanno, N. S. Losito [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2019. – № 240. – P. 220–225.

101. Falcone, F. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer / F. Falcone, G. Laurelli, S. Losito [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* – 2017 Jan. – № 1 (28). – P.e2.

102. FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved->

drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication (accessed: 04.05.2020).

103. Ferrandina, G. Progression of conservatively treated endometrial carcinoma after full term pregnancy: a case report / G. Ferrandina, G. F. Zannoni, V. Gallotta [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2005. – № 99. – P. 215–217.

104. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2018. – № 103. – P. 356–387.

105. Folsom, A. R. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study / A. R. Folsom, S. A. Kaye, J. D. Potter, R. J. Prineas // *Cancer. Res.* – 1989. – № 49. – P. 6828.

106. Friberg, E. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study / E. Friberg, C. S. Mantzoros, A. Wolk // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2007. – № 16. – P. 276.

107. Friberg, E. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis / E. Friberg, N. Orsini, C. S. Mantzoros, A. Wolk // *Diabetologia.* – 2007. – № 50. – P. 1365.

108. Friedenreich, C. M. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms / C. M. Friedenreich, M. R. Orenstein // *J. Nutr.* – 2002. – № 132. – P. 3456S.

109. Furberg, A. S. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort / A. S. Furberg, I. Thune // *Int. J. Cancer.* – 2003. – № 104. – P. 669.

110. Furness, S. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia / S. Furness, H. Roberts, J. Marjoribanks [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – P. CD000402.

111. Fujimoto, A. The outcome of infertility treatment in patients undergoing assisted reproductive technology after conservative therapy for endometrial cancer / A. Fujimoto, M. Ichinose, M. Harada [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2014. – № 31. – P. 1189–1194.

112. Fujiwara, H. Fertility-sparing treatment using medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma / H. Fujiwara, T. Jobo, Y. Takei [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2012. – № 3. – P. 1002–1006.

113. Fung-Kee-Fung, M. Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review / M. Fung-Kee-Fung, J. Dodge, L. Elit [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – № 101. – P. 520–529.

114. Garg, G. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer / G. Garg, F. Gao, J. D. Wright [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – № 128. – P. 77.

115. Gallos, I. D. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis / I. D. Gallos, M. Shehmar, S. Thangaratinam [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – № 203. – P. 547.e1–10.

116. Gallos, I. D. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis / I. D. Gallos, J. Yap, M. Rajkhowa [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – № 207. – P. 266.e1.

117. Giampaolino, P. Hysteroscopic Endometrial Focal Resection followed by Levonorgestrel Intrauterine Device Insertion as a Fertility-Sparing Treatment of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer: A Retrospective Study / P. Giampaolino, A. Di Spiezio Sardo, A. Mollo [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* – 2019 May/June. – Vol. 26, No 4. – P. 648–656.

118. Gredmark, T. Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium / T. Gredmark, S. Kvint, G. Havel, L. A. Mattsson // *Gynecol. Oncol.* – 1999. – № 72. – P. 138.

119. Gressel, G. M. Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer / G. M. Gressel, V. Parkash, L. Pal. – DOI 10.1016/j.ijgo.2015.06.031 // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2015.

120. Göksedef, B. P. Comparison of preoperative endometrial biopsy grade and final pathologic diagnosis in patients with endometrioid endometrial cancer / B. P. Göksedef, O. Akbayır, A. Corbacioğlu [et al.] // J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. – 2012. – № 13. – P. 106.

121. Gotlieb, W. H. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer / W. H. Gotlieb, M. E. Beiner, B. Shalmon [et al.] // Obstet Gynecol. – 2003. – № 102. – P. 718–725.

122. Goodman, A. Endometrial cancer with concurrent ovarian malignancy: assessing the risks / A. Goodman // Obstet Gynecol. – 2005. – № 106. – P. 680.

123. Gonthier, C. Impact of obesity on the results of fertility-sparing management for atypical hyperplasia and grade 1 endometrial cancer / C. Gonthier, F. Walker, D. Luton [et al.] // Gynecol Oncol. – 2014. – № 133. – P. 33–37.

124. Guan, X. Association of Radiotherapy for Rectal Cancer and Second Gynecological Malignant Neoplasms / X. Guan, R. Wei, R. Yang [et al.] // JAMA Netw Open. – 2021. – № 4. – P. e2031661.

125. Guan, H. Prognosis and reproducibility of new and existing binary grading systems for endometrial carcinoma compared to FIGO grading in hysterectomy specimens / H. Guan, A. Semaan, S. Bandyopadhyay [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2011. – № 21. – P. 654.

126. Gunderson, C. C. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: A systematic review / C. C. Gunderson, A. N. Fader, K. A. Carson, R. E. Bristow // Gynecol. Oncol. – 2012. – № 125. – P. 477–482.

127. Garcia-Velasco, J. A. Five years experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications / J. A. Garcia-Velasco, J. Domingo, A. Cobo [et al.] // Fertil. Steril. – 2013. – № 99. – P. 1994–1999.

128. Greenwald, Z. R. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer? / Z. R. Greenwald, L. N. Huang, M. D. Wissing [et al.] // *Cancer*. – 2017. – № 123. – P. 1545–1554.

129. . Azim, H. A Jr. *Managing Cancer During Pregnancy* / H. A. Azim Jr. – Springer, 2016. – 191 p.

130. Hahn, H. S. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer / H. S. Hahn, S. G. Yoon, J. S. Hong [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2009. – № 19. – P. 1068–1073.

131. Hawkes, A. L. Improving treatment for obese women with early stage cancer of the uterus: rationale and design of the levonorgestrel intrauterine device ± metformin ± weight loss in endometrial cancer (feMME) trial / A. L. Hawkes, M. Quinn, V. Gebiski [et al.] // *Contemp. Clin. Trials*. – 2014. – № 39. – P. 14–21.

132. Harrison, R. F. National Patterns of Care and Fertility Outcomes for Reproductive-aged Women with Endometrial Cancer or Atypical Hyperplasia / R. F. Harrison, W. He, S. Fu [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajog.2019.05.029 // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019 Nov. – № 5 (221). – P. 474.e1–474.e11.

133. Henninger, E. E. DNA polymerase ϵ and its roles in genome stability / E. E. Henninger, Z. F. Pursell // *IUBMB Life*. – 2014. – № 66. – P. 339.

134. Hoang, L. N. Targeted mutation analysis of endometrial clear cell carcinoma / L. N. Hoang, M. K. McConechy, B. Meng [et al.] // *Histopathology*. – 2015. – № 66. – P. 664.

135. Hussein, Y. R. The Genomic Heterogeneity of FIGO Grade 3 Endometrioid Carcinoma Impacts Diagnostic Accuracy and Reproducibility / Y. R. Hussein, R. Broadus, B. Weigelt [et al.] // *Int. J. Gynecol Pathol.* – 2016. – № 35. – P. 16.

136. Helpman, L. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer / L. Helpman, R. Kupets, A. Covens [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2014. – № 110. – P. 609.

137. Heald, B. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers / B. Heald, J. Mester, L. Rybicki [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – № 139. – P. 1927.

138. Horn-Ross, P. L. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk / P. L. Horn-Ross, E. M. John, A. J. Canchola [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2003. – № 95. – P. 1158.

139. Hwang, J. Y. Combined Oral Medroxyprogesterone/Levonorgestrel-Intrauterine System Treatment for Women With Grade 2 Stage IA Endometrial Cancer / J. Y. Hwang, D. H. Kim, H. S. Bae [et al.] // *Int. J. Gynecol Cancer.* – 2017. – № 27. – P. 738.

140. URL: <https://www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/statistics>.

141. URL: <https://training.seer.cancer.gov/cervical-uterine/uterus/intro/> (accessed: 10.10.2019).

142. Inoue, O. Factors affecting pregnancy outcomes in young women treated with fertility-preserving therapy for well-differentiated endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia / O. Inoue, T. Hamatani, N. Susumu [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2016. – № 14. – P. 2.

143. Ichinose, M. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia / M. Ichinose, A. Fujimoto, Y. Osuga [et al.] // *Int. J. Gynecol Cancer* 2013. – № 23. – P. 288–293.

144. Janda, M. Challenges and controversies in the conservative management of uterine and ovarian cancer / M. Janda, S. McGrath, A. Obermair // *Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynaecol.* – 2019. – № 55. – P. 93–108.

145. Jolly, S. The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation / S. Jolly, C. E. Vargas, T. Kumar [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – № 103. – P. 87.

146. Jordan, S. J. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium / S. J. Jordan, R. Na, S. E. Johnatty [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2017. – № 129. – P. 1059.

147. Kaku, T. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome / T. Kaku, H. Yoshikawa, H. Tsuda [et al.] // *Cancer. Lett.* – 2001. – № 167. – P. 39.

148. Kalogiannidis, I. Conservative management of young patients with endometrial highly-differentiated adenocarcinoma / I. Kalogiannidis, T. Agorastos // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, January. – 2011. – № 1 (31). – P. 13–17.

149. Kalogera, E. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives / E. Kalogera, C. Dowdy Sean, J. N. Bakkum-Gamez // *International Journal of Women's Health*. – 2014. – № 6. – P. 691–701.

150. Keys, H. M. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / H. M. Keys, J. A. Roberts, V. L. Brunetto [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – № 92. – P. 744.

151. Kim, S. R. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification / S. R. Kim, B. T. Cloutier, S. Leung [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2020. – № 158. – P. 3.

152. Kim, M. K. Conservative treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: pilot study / M. K. Kim, B. S. Yoon, H. Park [et al.] // *Int. J. Gynecol Cancer*. – 2011. – № 21. – P. 673–677.

153. Kim, M. K. Six months response rate of combined oral medroxyprogesterone/levonorgestrel-intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: a Korean Gynecologic-Oncology Group Study / M. K. Kim, S. J. Seong, S. B. Kang [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* – 2019. – № 30. – P. e47.

154. Kim, M. K. Combined medroxyprogesterone acetate/ levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer / M. K. Kim, S. J. Seong, Y. S. Kim [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – № 209. – P. 358.e1–4.

155. Kim, M. K. Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer / M. K. Kim, S. J. Seong, T. Song [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – № 130. – P. 470.

156. Kimmig, R. Conservative treatment of endometrial cancer permitting subsequent triplet pregnancy / R. Kimmig, T. Strowitzki, J. Müller-Höcker [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1995. – № 58. – P. 255.

157. Koskas, M. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis / M. Koskas, J. Uzan, D. Luton [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – № 101. – P. 785.

158. Koskas, M. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma of the endometrium to preserve fertility / M. Koskas, E. Azria, F. Walker [et al.] // *Anticancer Res.* – 2012. – № 32. – P. 1037–1043.

159. Kothari, R. Stage IV endometrial cancer after failed conservative management: a case report / R. Kothari, L. Seamon, D. Cohn [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – № 111. – P. 579–582.

160. Keskin, U. Random-start controlled ovarian hyperstimulation with letrozole for fertility preservation in cancer patients: case series and review of literature / U. Keskin, C. M. Ercan, A. Yilmaz [et al.] // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2014. – № 64. – P. 830–832.

161. Kempson, R. L. Adenocarcinoma of the endometrium in women aged forty and younger / R. L. Kempson, G. E. Pokorny // *Cancer.* – 1968. – № 21. – P. 650e62.

162. Kudesia, R. Reproductive and oncologic outcomes after progestin therapy for endometrial complex atypical hyperplasia or carcinoma / R. Kudesia, T. Singer, T. A. Caputo [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – № 3 (210). – P. 255.e1–e 4.

163. Kudesia, R. Reproductive and oncologic outcomes after progestin therapy for endometrial complex atypical hyperplasia or carcinoma / R. Kudesia, T. Singer, T. A. Caputo [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – № 210.

164. Lago, V. Tumor Grade Correlation Between Preoperative Biopsy and Final Surgical Specimen in Endometrial Cancer: The Use of Different Diagnostic Methods and Analysis of Associated Factors / V. Lago, B. Martín, E. Ballesteros [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2018. – № 28. – P. 1258.

165. Laurelli, G. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study / G. Laurelli, G. Di Vagno, C. Scaffa [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – № 120. – P. 43.

166. Lajer, H. Survival after stage IA endometrial cancer; can follow-up be altered? A prospective nationwide Danish survey / H. Lajer, S. Elnegaard, R. D. Christensen [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012. – № 91. – P. 976–982.

167. Lachance, J. A. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer / J. A. Lachance, E. N. Everett, B. Greer [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2006. – № 101. – P. 470.

168. Lindemann, K. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study / K. Lindemann, L. J. Vatten, M. Ellstrøm-Engh, A. Eskild // *Br. J. Cancer.* – 2008. – № 98. – P. 1582.

169. Lortet-Tieulent, J. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978–2013 / J. Lortet-Tieulent, J. Ferlay, F. Bray, A. Jemal // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2018. – № 110. – P. 354–361.

170. Loren, A. W. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice / A. W. Loren, P. B. Mangu, L. Nohr Beck [et al.] // *Guideline Update J. Clin. Oncol.* – 2013. – № 31. – P. 2500–2510.

171. Lewin, S. N. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics staging system for uterine corpus cancer / S. N. Lewin, T. J. Herzog, N. I. Barrena Medel // *Obstet Gynecol.* – 2010. – № 116. – P. 1141.

172. Lee, N. K. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women / N. K. Lee, M. K. Cheung, J. Y. Shin [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2007. – № 109. – P. 655–662.

173. Lee, T. Y. Metformin as a therapeutic target in endometrial cancers / T. Y. Lee, U. E. Martinez-Outschoorn, R. J. Schilder [et al.] // *Front Oncol.* – 2018. – № 8. – P. 341.

174. Li, J. Risk factors for ovarian involvement in young and premenopausal endometrioid endometrial cancer patients / J. Li, Q. Zhu, B. Yang // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol.* – 2018. – № 222. – P. 151.

175. Lu, K. H. Gynecologic cancers in Lynch syndrome/HNPCC / K. H. Lu, R. R. Broaddus // *Fam. Cancer.* – 2005. – № 4. – P. 249–254.

176. Lukanova, A. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women / A. Lukanova, E. Lundin, A. Micheli [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2004. – № 108. – P. 425–432.

177. Lucenteforte, E. Diabetes and endometrial cancer: effect modification by body weight, physical activity and hypertension / E. Lucenteforte, C. Bosetti, R. Talamini [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2007. – № 97. – P. 995.

178. León-Castillo, A. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma / A. León-Castillo, H. Britton, M. K. McConechy [et al.] // *J. Pathol.* – 2020. – № 250. – P. 323.

179. León-Castillo, A. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas / A. León-Castillo, E. Gilvazquez, R. Nout [et al.] // *J. Pathol.* – 2020. – № 250. – P. 312.

180. León-Castillo, A. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy / A. León-Castillo, S. M. de Boer, M. E. Powell [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – № 38. – P. 3388.

181. Lowe, M. P. Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia / M. P. Lowe, B. C. Cooper, A. K. Sood [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – № 91. – P. 569–572.

182. Mackay, H. J. Molecular determinants of outcome with mammalian target of rapamycin inhibition in endometrial cancer / H. J. Mackay, E. A. Eisenhauer, S. Kamel-Reid [et al.] // *Cancer.* – 2014. – № 120. – P. 603.

183. Mahabir, S. Usefulness of body mass index as a sufficient adiposity measurement for sex hormone concentration associations in postmenopausal women / S. Mahabir, D. J. Baer, L. L. Johnson [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2006. – № 15. – P. 2502–2507.

184. MacKintosh, M. L. Endometrial cancer risk / M. L. MacKintosh // *Int. J. Cancer.* – 2019. – № 144. – P. 641–650.

185. Mazzon, I. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation / I. Mazzon, G. Corrado, V. Masciullo [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – № 93. – P. 1286.

186. McAlpine, J. N. Endometrial cancer: Not your grandmother's cancer / J. N. McAlpine, S. M. Temkin, H. J. Mackay // *Cancer.* – 2016. – № 122. – P. 2787.

187. McEvoy, S. H. Fertility-sparing for young patients with gynecologic cancer: How MRI can guide patient selection prior to conservative management / S. H. McEvoy, S. Nougaret, N. R. Abu-Rustum [et al.] // *Abdom. Radiol. (NY).* – 2017. – № 42. – P. 2488.

188. McConechy, M. K. Endometrial Carcinomas with POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis / M. K. McConechy, A. Talhouk, S. Leung [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2016. – № 22. – P. 2865.

189. Meng, B. POLE exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium / B. Meng, L. N. Hoang, J. B. McIntyre [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – № 134. – P. 15.

190. Minig, L. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women / L. Minig, D. Franchi, S. Boveri [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2011. – № 22. – P. 643–649.

191. Yu, M. Fertility-Sparing treatment in young patients with Grade 2 presumed stage IA endometrioid endometrial adenocarcinoma. Fertility-Sparing Treatment in Endometrial / M. Yu, Y. Wang, Z. Yuan [et al.] // *Cancer.* – 2020 Aug. – Vol. 10. – Article 1437.

192. Chen, M. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing management with oral progestin for women with complex endometrial hyperplasia and endometrial cancer / M. Chen, Y. Jin, Y. Li [et al.] // *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* – 2016. – № 132. – P. 34–38.

193. Minaguchi, T. PTEN mutation located only outside exons 5, 6, and 7 is an independent predictor of favorable survival in endometrial carcinomas / T. Minaguchi, H. Yoshikawa, K. Oda [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2001. – № 7. – P. 2636.

194. Minaguchi, T. Combined phospho-Akt and PTEN expressions associated with post-treatment hysterectomy after conservative progestin therapy in complex atypical hyperplasia and stage Ia, G1 adenocarcinoma of the endometrium / T. Minaguchi, S. Nakagawa, Y. Takazawa [et al.] // *Cancer Lett.* – 2007. – № 248. – P. 112–122.

195. Mitsuhashi, A. Long-term outcomes of progestin plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients / A. Mitsuhashi, Y. Habu, T. Kobayashi [et al.]. – DOI 10.3802/jgo.2019.30.e90 // *J. Gynecol. Oncol.* – 2019 Nov. – № 6 (30). – P. e90.

196. Mitsushita, J. Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate / J. Mitsushita, T. Toki, K. Kato [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – № 79. – P. 129.

197. Moore, S. C. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer / S. C. Moore, G. L. Gierach, A. Schatzkin, C. E. Matthews // *Br. J. Cancer.* – 2010. – № 103. – P. 933.

198. Morice, P. Endometrial cancer / P. Morice, A. Leary, C. Creutzberg [et al.] // *Lancet.* – 2016. – № 387. – P. 1094–1108.

199. Murali, R. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations / R. Murali, B. Davidson, O. Fadare [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2019. – № 38, suppl. 1. – P. S40.

200. Mu, N. Insulin resistance: A significant risk factor of endometrial cancer / N. Mu, Y. Zhu, Y. Wang [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – № 125. – P. 751–757.

201. Mundt, A. J. Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma / A. J. Mundt, S. Waggoner, D. Yamada [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – № 79. – P. 79.

202. Myers, A. P. New strategies in endometrial cancer: targeting the PI3K/mTOR pathway-the devil is in the details / A. P. Myers // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – № 19. – P. 5264.

203. Navarria, I. Young patients with endometrial cancer: how many could be eligible for fertility-sparing treatment? / I. Navarria, M. Usel, E. Rapiti [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2009. – № 114. – P. 448–451.

204. Nagle, C. M. The association between diabetes, comorbidities, body mass index and all-cause and cause-specific mortality among women with endometrial cancer / C. M. Nagle, E. J. Crosbie, A. Brand [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2018. – № 150. – P. 99–105.

205. Novikova, O. V. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer / O. V. Novikova, V. B. Nosov, V. A. Panov [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2021. – № 161. – P. 52.

206. Niwa, K. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas / K. Niwa, K. Tagami, Z. Lian [et al.] // *BJOG.* – 2005. – № 112. – P. 317–320.

207. Noyes, N. Fertility considerations in the management of gynecologic malignancies / N. Noyes, J. M. Knopman, K. Long [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – № 3 (120). – P. 326–333.

208. Noto, H. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan / H. Noto, K. Osame, T. Sasazuki, M. Noda // *J. Diabetes Complications.* – 2010. – № 24. – P. 345.

209. Obermair, A. Fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: current state and future strategies / A. Obermair, E. Baxter, D. J. Brennan [et al.] // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2020. – № 4 (63). – P. 417–431.

210. Ohyagi-Hara, C. Efficacies and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia: our experience and a review of the literature / C. Ohyagi-Hara, K. Sawada, I. Aki [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – № 291. – P. 151–157.

211. Oktay, K. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation / K. Oktay, I. Türkçüoğlu, K. A. Rodriguez-Wallberg // *Reprod. Biomed. Online.* – 2010. – № 20. – P. 783–788.

212. Parlakgumus, H. A. Fertility outcomes of patients with early stage endometrial carcinoma / H. A. Parlakgumus, E. B. Kilicdag, E. Simsek [et al.]. – DOI 10.1111/jog.12132 // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2013.

213. Park, J. Y. Progestin retreatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin / J. Y. Park, S. H. Lee, S. J. Seong [et al.]. – DOI 10.1016/j.ygyno.2012.12.037 // Gynecol Oncol. – 2013 Apr. – № 1 (129). – P. 7–11.

214. Park, J. Y. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002) / J. Y. Park, D. Y. Kim, J. H. Kim [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2013. – № 49. – P. 868–874.

215. Park, J. Y. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades / J. Y. Park, D. Y. Kim, T. J. Kim [et al.] // Obstet Gynecol. – 2013. – № 122. – P. 7.

216. Park, J. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin / J. Park, S. Lee, S. J. Seong [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2013. – № 129. – P. 7–11.

217. Park, H. Effectiveness of high-dose progestin and long-term outcomes in young women with early-stage, well-differentiated endometrioid adenocarcinoma of uterine endometrium / H. Park, J. M. Seok, B. S. Yoon [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – № 285. – P. 473–478.

218. Pecorelli, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium / S. Pecorelli // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2009. – № 105. – P. 103.

219. Perri, T. Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients: more than 1 pregnancy can be achieved / T. Perri, J. Korach, W. H. Gotlieb [et al.] // Ann. Oncol. – 2011. – № 22. – P. 643–649.

220. Pellerin, G. P. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis / G. P. Pellerin, M. A. Finan // Am. J. Obstet Gynecol. – 2005. – № 193. – P. 1640.

221. Pilarski, R. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features / R. Pilarski, J. A. Stephens, R. Noss [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2011. – № 48. – P. 505.

222. Pronin, S. M. Fertility-Sparing Treatment of Early Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia in Young Women of Child-bearing Potential / S. M. Pronin, O. V. Novikova, J. Y. Andreeva, E. G. Novikova // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2015. – № 25. – P. 1010–1014.

223. Qin, Y. Oral Progestin Treatment for Early-Stage Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / Y. Qin, Z. Yu, J. Yang [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2016. – № 26. – P. 1081.

224. Rackow, B. W. Endometrial cancer and fertility / B. W. Rackow, A. Arici // *Curr. Opin. Obstet Gynecol.* – 2006. – № 18. – P. 245–252.

225. Ramirez, P. T. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review / P. T. Ramirez, M. Frumovitz, D. C. Bodurka [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2004. – № 95. – P. 133.

226. Rayner, E. A panoply of errors: polymerase proofreading domain mutations in cancer / E. Rayner, I. C. van Gool, C. Palle [et al.] // *Nat. Rev. Cancer.* – 2016. – № 16. – P. 71.

227. Riegert-Johnson, D. L. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients / D. L. Riegert-Johnson, F. C. Gleeson, M. Roberts [et al.] // *Hered. Cancer. Clin. Pract.* – 2010. – № 8. – P. 6.

228. Restaino, S. Semiquantitative evaluation of lymph-vascular space invasion in patients affected by endometrial cancer: Prognostic and clinical implications / S. Restaino, L. Tortorella, G. Dinoi [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2021. – № 142. – P. 29.

229. Reijnen, C. Diagnostic accuracy of clinical biomarkers for preoperative prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis / C. Reijnen, J. IntHout, L. F. Massuger [et al.] // *Oncologist.* – 2019. – № 24. – P. e880–890.

230. Rodolakis, A. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in

Young Endometrial Cancer Patients / A. Rodolakis, I. Biliatis, P. Morice [et al.] // *Int. J. Gynecol Cancer*. – 2015. – № 25. – P. 1258–1265.

231. Ruiz, M. P. All-cause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy / M. P. Ruiz, Y. Huang, J. Y. Hou [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol*. – 2017. – № 217. – P. 669.e1.

232. Santin, A. D. Regression of Chemotherapy-Resistant Polymerase ϵ (POLE) Ultra-Mutated and MSH6 Hyper-Mutated Endometrial Tumors with Nivolumab / A. D. Santin, S. Bellone, N. Buza [et al.] // *Clin. Cancer Res*. – 2016. – № 22. – P. 5682.

233. Sala, E. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know / E. Sala, A. G. Rockall, S. J. Freeman [et al.] // *Radiology*. – 2013. – № 266. – P. 717.

234. Salvesen, H. B. Loss of nuclear p16 protein expression is not associated with promoter methylation but defines a subgroup of aggressive endometrial carcinomas with poor prognosis / H. B. Salvesen, S. Das, L. A. Akslen // *Clin. Cancer Res*. – 2000. – № 6. – P. 153.

235. Salvesen, H. B. Loss of PTEN expression is associated with metastatic disease in patients with endometrial carcinoma / H. B. Salvesen, I. Stefansson, M. B. Kalvenes [et al.] // *Cancer*. – 2002. – № 94. – P. 2185.

236. Schmid, D. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk / D. Schmid, G. Behrens, M. Keimling [et al.] // *Eur. J. Epidemiol*. – 2015. – № 30. – P. 397.

237. Schindler, A. E. Classification and pharmacology of progestins / A. E. Schindler, C. Campagnoli, R. Druckmann [et al.] // *Maturitas*. – 2003. – № 46, suppl. 1. – P. S7.

238. Smith, L. H. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry / L. H. Smith, B. Danielsen, M. E. Allen, R. Cress // *Am. J. Obstet Gynecol*. – 2003. – № 189. – P. 1128.

239. Setiawan, V. W. Racial/ethnic differences in endometrial cancer risk: the multiethnic cohort study / V. W. Setiawan, M. C. Pike, L. N. Kolonel [et al.] // *Am. J. Epidemiol*. – 2007. – № 165. – P. 262.

240. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2018 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – № 68. – P. 7–30.

241. Singh, M. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study / M. Singh, R. J. Zaino, V. J. Filiaci, K. K. Leslie // *Gynecol Oncol.* – 2007. – № 106. – P. 325.

242. Silverman, M. B. Molecular and cytokinetic pretreatment risk assessment in endometrial carcinoma / M. B. Silverman, P. C. Roche, R. M. Kho [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – № 77. – P. 1.

243. Simpson, A. N. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin / A. N. Simpson, T. Feigenberg, B. A. Clarke [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2014. – № 133. – P. 229.

244. Strom, B. L. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer / B. L. Strom, R. Schinnar, A. L. Weber [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2006. – № 164. – P. 775.

245. Signorelli, M. Fertility-sparing treatment in young women with endometrial cancer or atypical complex hyperplasia: a prospective single-institution experience of 21 cases / M. Signorelli, G. Caspani, C. Bonazzi [et al.] // *BJOG.* – 2009. – № 116. – P. 114–118.

246. Shirali, E. Pregnancy outcome in patients with stage 1a endometrial adenocarcinoma, who conservatively treated with megestrol acetate / E. Shirali, F. Yarandi, Z. Eftekhari [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – № 3 (285). – P. 791–795.

247. Soliman, P. T. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer / P. T. Soliman, D. Wu, G. Tortolero-Luna [et al.] // *Cancer.* – 2006. – № 106. – P. 2376.

248. Soliman, P. T. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer / P. T. Soliman, J. C. Oh, K. M. Schmeler [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2005. – № 3 (105). – P. 575–580.

249. Soini, T. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland / T. Soini, R. Hurskainen, S. Grénman [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2014. – № 124. – P. 292.

250. Society of Gynecologic Oncology (SGO). SGO Clinical Practice Statement: Screening for Lynch Syndrome in Endometrial Cancer. – URL: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/screening-for-lynch-syndrome-in-endometrial-cancer/> (accessed: 03.06.2019).

251. Stasenکو, M. Clinical outcomes of patients with POLE mutated endometrioid endometrial cancer / M. Stasenکو, I. Tunnage, C. W. Ashley [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2020. – № 156. – P. 194.

252. Shah, C. Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer / C. Shah, E. B. Johnson, E. Everett [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2005. – № 99. – P. 564.

253. Shan, B. A prospective study of fertility-sparing treatment with megestrol acetate following hysteroscopic curettage for well-differentiated endometrioid carcinoma and atypical hyperplasia in young women / B. Shan, Y. Ren, J. Sun [et al.]. – DOI 10.1007/s00404-013-2826-8 // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013 Nov. – № 5 (288). – P. 1115–1123.

254. Shevelev, I. V. The 3' 5' exonucleases / I. V. Shevelev, U. Hübscher // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2002. – № 3. – P. 364.

255. Talhouk, A. Molecular Subtype Not Immune Response Drives Outcomes in Endometrial Carcinoma / A. Talhouk, H. Derocher, P. Schmidt [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2019. – № 25. – P. 2537.

256. Thigpen, J. T. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group / J. T. Thigpen, M. F. Brady, R. D. Alvarez [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – № 17. – P. 1736.

257. Trimble, C. L. Management of endometrial precancers / C. L. Trimble, M. Method, M. Leitao [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2012. – № 5 (120). – P. 1160–1175.

258. Travaglino, A. PTEN as a predictive marker of response to conservative treatment in endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. A systematic review and meta-analysis / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018. – № 231. – P. 104.

259. Travaglino, A. TCGA Molecular Subgroups in Endometrial Undifferentiated/Dedifferentiated Carcinoma / A. Travaglino, A. Raffone, M. Mascolo [et al.] // *Pathol. Oncol. Res.* – 2020. – № 26. – P. 1411.

260. Travaglino, A. Clear cell endometrial carcinoma and the TCGA classification / A. Travaglino, A. Raffone, M. Mascolo [et al.] // *Histopathology.* – 2020. – № 76. – P. 336.

261. Trabert, B. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the united states: a study in the SEER-medicare linked database / B. Trabert, N. Wentzensen, A. S. Felix [et al.] // *Cancer Epidemiol Bio-markers Prev.* – 2015. – № 24. – P. 261–267.

262. Tock, S. Fertility Sparing Treatment in Patients With Early Stage Endometrial Cancer, Using a Combination of Surgery and GnRH Agonist: A Monocentric Retrospective Study and Review of the Literature / S. Tock, P. Jadoul, Squifflet Jean-Luc [et al.] // *Frontiers in Medicine.* – 2018 Aug. – Vol. 5, Article 240.

263. Unfer, V. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / V. Unfer, M. L. Casini, L. Costabile [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2004. – № 82. – P. 145.

264. Ushijima, K. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women / K. Ushijima, H. Yahata, H. Yoshikawa [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – № 25. – P. 2798.

265. Vasconcelos, C. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and histopathologic evaluation / C. Vasconcelos, A. Félix, T. M. Cunha // *J. Obstet Gynaecol.* – 2007. – № 27. – P. 65.

266. Voss, M. A. Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer—a clinical and pathological evaluation / M. A. Voss, R. Ganesan, L. Ludeman [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2012. – № 124. – P. 15.

267. Walsh, C. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer / C. Walsh, C. Holschneider, Y. Hoang [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2005. – № 106. – P. 693.

268. Wang, Q. Fertility-conservation combined therapy with hysteroscopic resection and oral progesterone for local early stage endometrial carcinoma in young women / Q. Wang, Q. Guo, S. Gao [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – № 8. – P. 13804–138010.

269. Watson, C. H. Adherence to Oral Anticancer Therapeutics in the Gynecologic Oncology Population / C. H. Watson, L. J. Fish, M. Falkovic [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2020. – № 136. – P. 1145.

270. Ward, K. K. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients / K. K. Ward, N. R. Shah, C. C. Saenz [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – № 126. – P. 176–179.

271. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours. Vol. 4. – 5th edition. – 2020.

272. WHO International Agency for Research on Cancer. Population fact sheet: Latin American and the Caribbean 2018. – Lyon : WHO International Agency for Research on Cancer, 2018. – URL: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/904-latin-america-and-the-caribbean-fact-sheets.pdf> (cited: 06.08.2019).

273. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Internet]. – World Health Organization, 2014. – URL: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> (cited: 29.07.2019).

274. Won, S. Fertility-sparing treatment in women with endometrial cancer / S. Won, M. K. Kim, S. J. Seong // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2020. – № 4 (47). – P. 237–244.

275. Weiderpass, E. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden) / E. Weiderpass, I. Persson, H. O. Adami [et al.] // *Cancer Causes Control.* – 2000. – № 11. – 185.

276. Westin, S. N. Fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: current state and future strategies / S. N. Westin, McAlpine J. N, J. J. Mueller [et al.] // *Obstet Gynecol. Sci.* – 2020. – № 4 (63). – P. 417–431.

277. Weinberger, V. A novel approach to pre-operative risk stratification in endometrial cancer: the added value of immunohistochemical markers / V. Weinberger, M. Bednarikova, J. Hausnerova [et al.] // *Front Oncol.* – 2019. – № 9. – P. 265.

278. Wei, J. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia. A meta-analysis and systematic review / J. Wei, W. Zhang, L. Feng, W. Gao // *Medicine.* – 2017. – № 96. – P. 37.

279. Wethington, S. L. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery / S. L. Wethington, N. I. Barrena Medel, J. D. Wright, T. J. Herzog // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – № 115. – P. 18.

280. Win, A. K. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis / A. K. Win, J. C. Reece, S. Ryan // *Obstet Gynecol.* – 2015. – № 125. – P. 89.

281. Wright, J. D. Utilization and outcomes of ovarian conservation in premenopausal women with endometrial cancer / J. D. Wright, S. Jorge, A. I. Tergas [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2016. – № 127. – P. 101–108.

282. Yang, B. Treatment efficiency of comprehensive hysteroscopic evaluation and lesion resection combined with progestin therapy in young women with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer / B. Yang, Y. Xu, Q. Zhu [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2019. – № 153. – P. 55.

283. Yu, M. Fertility-preserving treatment in young women with well-differentiated endometrial carcinoma and severe atypical hyperplasia of endometrium / M. Yu, J. X. Yang, M. Wu [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2009.06.013 // *Fertil Steril.* – 2009 Dec. – № 6 (92). – P. 2122–2124.

284. Yarali, H. A successful pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer in a patient with endometrial cancer who was treated conservatively / H. Yarali, G. Bozdog, T. Aksu, A. Ayhan // *Fertil. Steril.* – 2004. – № 81. – P. 214–216.

285. Yamazawa, K. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer / K. Yamazawa, M. Hirai, A. Fujito [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2007. – № 22. – P. 1953–1958.

286. Yahata, T. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women / T. Yahata, K. Fujita, Y. Aoki, K. Tanaka // *Hum. Reprod.* – 2006. – № 21. – P. 1070–1075.

287. Zanagnolo, V. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors / V. Zanagnolo, B. Pasinetti, E. Sartori // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2004. – № 25. – P. 431–438.

288. Zaino, R. J. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study / R. J. Zaino, J. Kauderer, C. L. Trimble [et al.] // *Cancer.* – 2006. – № 106. – P. 804.

289. Zapardiel, I. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers / I. Zapardiel, M. Cruz, M. D. Diestro [et al.] // *Human Reproduction Update.* – 2016. – Vol. 22, No. 3. – P. 281–305.

290. Zhang, Q. Comparison among fertility-sparing therapies for well differentiated early-stage endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia / Q. Zhang, G. Qi, M. J. Kanis [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – № 8. – P. 57642.

291. Zhang, G. The expression and role of hybrid insulin / insulin-like growth factor receptor type 1 in endometrial carcinoma cells / G. Zhang, X. Li, L. Zhang [et al.] // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2010. – № 200. – P. 140–148.

292. Zhang, Y. The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: a large case-control study in China / Y. Zhang, Z. Liu, X. Yu [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – № 117. – P. 41.

293. Zhou, R. 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 / R. Zhou, Y. Yang, Q. Lu [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – № 139. – P. 424–428.

294. Zhou, B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis / B. Zhou, L. Yang, Q. Sun [et al.] // *Am. J. Med.* – 2008. – № 121. – P. 501.

295. Zendejdel, K. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden / K. Zendejdel, O. Nyrén, C. G. Ostenson [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – № 95. – P. 1797.

296. Zigelboim, I. Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type / I. Zigelboim, P. J. Goodfellow, F. Gao [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – № 25. – P. 2042.

297. Zigelboim, I. ATR mutation in endometrioid endometrial cancer is associated with poor clinical outcomes / I. Zigelboim, A. P. Schmidt, F. Gao [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – № 27. – P. 3091.