

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-5

Цитирование: Петрожицкая А. А., Танделов Р. К., Зайцев Н. А., Морхов К. Ю. Органосохраняющее лечение атипичской гиперплазии и рака эндометрия: современные тенденции. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (2) : 5.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

А.А. Петрожицкая, Р.К. Танделов, Н.А. Зайцев, К.Ю. Морхов

ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Высокая распространённость и неуклонный рост заболеваемости раком эндометрия диктуют необходимость профилактики и повышения эффективности лечения данного заболевания. Решение этих вопросов возможно либо за счёт расширения показаний к хирургическому лечению при пролиферативных процессах эндометрия, либо за счёт совершенствования консервативных методов терапии, что имеет приоритетное значение, поскольку у части пациенток часто стоит вопрос о сохранении репродуктивной функции.

Ведущие онкогинекологические сообщества пришли к единому мнению: консервативное лечение с сохранением фертильности возможно и безопасно для молодых пациенток с эндометриоидным типом рака эндометрия высокой степени дифференцировки, ограниченным поражением только эндометрия. Согласно опубликованным исследованиям, использование прогестинов дает высокую частоту полного ответа на лечение у пациенток с атипичской гиперплазией и ранним РЭ. Комбинированные методы лечения, включающие использование метформина или гистероскопической резекции после медикаментозной терапии, могут снизить частоту рецидивов.

В отсутствие более крупных проспективных исследований очень важно учитывать общее состояние здоровья и потенциал фертильности женщины, прежде чем рекомендовать консервативное лечение раннего рака эндометрия. Необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований, чтобы предоставить более убедительные доказательства преимуществ той или иной методики.

Ключевые слова: злокачественное образование эндометрия, рак эндометрия, сохранение фертильности, атипичская гиперплазия эндометрия, органосохранное лечение, ожирение, консервативное лечение, репродуктивная функция.

ВВЕДЕНИЕ

Рак эндометрия занимает шестое место в структуре онкологических заболеваний у женщин и является третьей по распространенности злокачественной опухолью женской репродуктивной системы во всем мире в 2020 году. Показатели заболеваемости варьируют в 10 раз по регионам мира, причем самые высокие показатели наблюдаются в Северной Америке, Европе, Микронезии/Полинезии и Австралии/Новой Зеландии, а самые низкие показатели заболеваемости отмечены в большинстве регионов Африки и южной части Центральной Азии [1]. В России по данным за 2021 год рак эндометрия занимает второе место в структуре злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы после рака молочной железы [2]. По данным Международного агентства по исследованию рака, заболеваемость раком эндометрия в мире быстро растет и, по оценкам экспертов, увеличится более чем на 50% к 2040 году [3]. Ежегодно во всем мире диагностируется более 300 000 новых случаев этой патологии. В 2018 году количество заболев-

ших в Великобритании составило 9703 женщин, в США — 66570 женщин [4,5]. В 2020 году заболеваемость раком эндометрия составила 21,4 на 100 000 человек в Северной Америке, 16,6 на 100 000 человек в Европе в целом и 13,1 на 100 000 в Испании, что связано с большей общей распространенностью ожирения и метаболического синдрома в Северной Америке [6–8].

Гиперплазия эндометрия считается предшественником рака эндометрия. В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2014 года гиперплазия эндометрия включает гиперплазию с атипией (АН), или интраэпителиальную неоплазию эндометрия (EIN), и без нее [9]. В классификации ВОЗ 2020 года не только продолжено использование терминологии АН/EIN, но и впервые рекомендовано включение в качестве «желательных» диагностических критериев молекулярных биомаркеров (Pten, Rax² или MMR) [10]. По данным литературы вероятность малигнизации гиперплазии без атипии составляет 1–5%, в то время как при гиперплазии с атипией она достигает 25% [11]. По данным Kurman et al. (1985), риск прогрессирования гиперплазии эндометрия в карциному варьирует

Обзоры и аналитика

от 1% (при простой гиперплазии) до 3% (при сложной гиперплазии) в течение 13-летнего периода наблюдения. В 2009 году Lacey et al. сообщили о риске малигнизации ниже 5% (включая простую и сложную гиперплазию эндометрия) в течение 20 лет наблюдения [12,13].

РЭ обычно развивается у женщин в постменопаузальном периоде, но у части пациенток (15–25%) выявляется еще в репродуктивном возрасте [14,15].

Установлено, что 4% наблюдений приходится на возраст до 40 лет [16]. Большинство случаев РЭ являются спорадическими, и только 3% связаны с наследственной предрасположенностью, в частности с синдромом Линча [17]. Высокая распространенность и неуклонный рост заболеваемости раком эндометрия диктуют необходимость профилактики и повышения эффективности лечения данного заболевания. Решение этих вопросов возможно либо за счёт расширения показаний к хирургическому лечению при пролиферативных процессах эндометрия, либо за счёт совершенствования консервативных методов терапии, что имеет приоритетное значение, поскольку у части пациенток часто стоит вопрос о сохранении репродуктивной функции [18–21].

ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

В настоящее время наиболее значимыми факторами риска возникновения рака эндометрия считаются образ жизни, наследственность, нарушение обменных процессов и гормональные сдвиги в организме, в том числе избыточная масса тела и/или ожирение, сахарный диабет 2 типа, а также гипертоническая болезнь, как частый компонент комплекса коморбидности [22–29]. Многие исследователи считают, что ожирение является основным независимым фактором риска рака эндометрия [30,31]. По данным M. Arnold et al. (2012), в мире 3,6% больных ожирением страдают злокачественными новообразованиями, из них у 34% женщин с впервые выявленными опухолями наблюдался рак тела матки. В развитых странах ожирение выявлено у 43,6–66,3% больных раком эндометрия, причём морбидную форму ожирения имеют 22,8% пациенток, а избыточную массу тела — 88,7% [32,33].

К факторам риска развития рака эндометрия, ассоциированным с репродуктивной функцией, относят раннее менархе, бесплодие, отсутствие или малое число родов в анамнезе и позднюю менопаузу [34–37]. Так, у небеременевших и нерожавших женщин риск возникновения рака эндометрия возрастает в 2 раза, при наступлении менопаузы после 52 лет — в 2,5 раза, а при наличии маточных кровотечений в период менопаузы — в 4 раза [38]. Повышенный риск развития рака эндометрия у женщин с ранним менархе и поздней менопаузой связывают с увеличением длительности воздействия эстрогенов на организм, что приводит к усилению пролиферации эндометрия, увеличивает риск появления спонтанной мутации и ошибок репликации ДНК [39].

Наряду с другими факторами, раннее менархе у женщин в последнее время нередко связывают с изменением ха-

рактера питания. Увеличение количества и калорийности потребляемой пищи может приводить к развитию ожирения и выработке дополнительных эндогенных эстрогенов [40,41].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Выбор метода лечения зависит от возраста пациентки, необходимости сохранения репродуктивной функции, соматического статуса больной и распространённости опухолевого процесса.

В настоящее время, стандартом лечения при начальных стадиях рака эндометрия остаётся экстирпация матки с придатками, в ряде случаев дополненная двухзональной лимфодиссекцией или удалением сторожевых лимфатических узлов. У пожилых женщин нецелесообразно и опасно проводить самостоятельную гормонотерапию из-за высокого риска тромбоэмболических осложнений, при этом, у части из них, хирургический метод лечения неприменим вследствие выраженной сопутствующей патологии (наличие в анамнезе ОНМК, инфаркта в сочетании с тяжёлым течением гипертонической болезни, сахарного диабета, выраженным ожирением и т. д.). Для этой категории пациенток возможно проведение абляции эндометрия. Абляция эндометрия — малоинвазивное эндоскопическое вмешательство, поэтому его проведение возможно при наличии тяжёлых соматических заболеваний, препятствующих более обширному хирургическому вмешательству. Абляция эндометрия является методом выбора при высокой дифференцировке опухоли, отсутствии инвазии в миометрий и наличии противопоказаний к лапаротомии. В МНИОИ им. П.А. Герцена эту методику применяют с 1998 года. Другим вариантом лечения этих пациенток является лучевая терапия.

У большинства молодых пациенток стандартное хирургическое вмешательство (экстирпация матки с придатками) сопровождается развитием постовариэктомиического синдрома, проявляющегося вегетативными, психоэмоциональными и обменно-эндокринными нарушениями, что значительно снижает качество жизни больных. «Омоложение» рака эндометрия, выявление заболевания на начальных стадиях, а также низкий риск метастатического поражения яичников при начальных формах (не более 1%) дали толчок к модификации объема хирургического вмешательства. При высокодифференцированном раке эндометрия с инвазией менее половины толщины миометрия в отсутствие признаков распространения опухоли за пределы матки у пациенток репродуктивного возраста возможно выполнение экстирпации матки с маточными трубами. Результаты длительного наблюдения за прооперированными женщинами показывают, что уменьшение объема хирургического вмешательства не ухудшает отдаленные онкологические результаты лечения [42].

Глубина инвазии в миометрий является важным прогностическим фактором у больных раком эндометрия.

Согласно 26-му ежегодному отчету Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), 5-летняя общая выживаемость у пациенток с опухолями, ограниченными эндометрием, достигает 90,8%, в то время как этот показатель снижается до 85,4% при выявлении глубокой инвазии миометрия [43]. С целью определения распространенности опухолевого процесса применяются различные методы визуализации. Для оценки глубины инвазии опухоли в миометрий МРТ с контрастным усилением является предпочтительным методом, поскольку обеспечивает более высокую точность, чем ТВУЗИ [44,45].

Для выявления метастазов в лимфатических узлах при ранних стадиях рака эндометрия возможно применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ), однако чувствительность этого метода не превышает 63% при специфичности 94,7%. В исследовании Park et al. (2008) сравнивалась эффективность применения ПЭТ-КТ и МРТ в предоперационном обследовании больных раком эндометрия для выявления метастатического поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов. Авторы пришли к выводу, что ПЭТ-КТ обладает умеренной чувствительностью выявления метастазов в лимфатических узлах и не может заменить хирургическое стадирование. Однако для выявления отдаленных метастазов ПЭТ-КТ продемонстрировала чувствительность 100% и специфичность 93,8%, что делает этот метод интересной альтернативой для пациенток, которым невозможно провести хирургическое стадирование [46,47].

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Самостоятельная гормонотерапия атипичской гиперплазии и начального рака эндометрия — практически единственное направление в онкогинекологии, где приоритет в мире признан за российскими учеными, в частности Я.В. Бохманом [48,49]. В середине 70-х годов прошлого века профессор Я.В. Бохман первым в России и мире сформулировал положение о двух патогенетических типах рака эндометрия (РЭ). Первый тип — эстроген-зависимый, наблюдается у 80% пациенток и отличается существенно более благоприятным прогнозом в сравнении со вторым, эстроген-независимым типом. В конце 70-х годов Я.В. Бохман предпринял первую попытку консервативного лечения начального рака эндометрия с использованием гормонотерапии. В 1985 году его результаты впервые были опубликованы в англоязычном научном журнале. В статье сообщалось о лечении 19 больных раком эндометрия с использованием 17-ОПК. Через 3–9 лет наблюдения 15 пациенток живы без признаков прогрессирования заболевания [50].

Первый опыт применения самостоятельной гормонотерапии (в частности, медроксипрогестерона) при начальном раке эндометрия в МНИОИ им. П.А. Герцена получен в начале 80-х годов XX века. На тот момент концепция

лечения была такова: гормональное воздействие вызывает атрофию опухолевоизмененного эндометрия, после чего эстроген-гестагенными препаратами восстанавливают его функцию. Данный метод позволял реализовать репродуктивную функцию женщин после благоприятного исхода лечения.

Проведение самостоятельной гормонотерапии возможно в молодом возрасте и при желании пациентки сохранить репродуктивную функцию, но только в случае наличия высокого уровня рецепторов к стероидным гормонам в опухоли, ее высокой степени дифференцировки, отсутствии инвазии в миометрий [42].

Текущий подход к органосохраняющему лечению атипичной гиперплазии и рака эндометрия основан на использовании пероральных прогестинов, таких как медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, или же установке внутриматочной системы, высвобождающей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС) [44,51–55]. Стандартом консервативного лечения рака эндометрия является назначение медроксипрогестерона ацетат в дозе 400–600 мг/сут или мегестрола ацетат в дозе 160–320 мг/сут в течение как минимум шести месяцев с регулярной оценкой состояния эндометрия с помощью МРТ и гистологического исследования соскоба [46]. Целью гормональной терапии является подавление секреции эстрогена. Прогестагены обладают антипролиферативным действием, таким как ингибирование рецептора эстрогена (ER) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), а также антиангиогенным эффектом [56]. Терапия прогестероном при раке эндометрия позволяет добиться полного ответа у 55–76% пациенток, однако рецидивы заболевания возникают у 20–47% больных [57–60].

В настоящее время проводится несколько рандомизированных контролируемых исследований для оценки эффективности применения ЛНГ-ВМС с пероральным прогестином или метформином или без них у молодых женщин с гистологически верифицированным раком эндометрия низкой степени злокачественности [61–63].

Метформин проявляет несколько антипролиферативных механизмов: снижение уровней инсулина и ИФР-1, увеличение концентрации рецепторов прогестерона и снижение резистентности к прогестерону. Результаты одного из мета-анализов говорят, что метформин может блокировать действие биомаркеров пролиферации, стимулирующих рост опухолевых клеток, что способствует увеличению выживаемости больных раком эндометрия. В то же время Acosta-Torres C. et al. (2020) не обнаружили различий в частоте полного ответа при добавлении метформина к терапии прогестагенами. При этом только 17% пациенток смогли родить живого ребенка и большинству из них (81%) требовалось применение вспомогательных репродуктивных технологий для наступления беременности [64]. Мета-анализ ряда исследований показал, что повышенный индекс массы тела был связан с увеличением смертности при раке эндометрия. Рекомендации по изменению образа жизни, которые направлены на снижение

Обзоры и аналитика

веса, могут помочь улучшить выживаемость пациенток благодаря воздействию на пути, связывающих ожирение и рак эндометрия [65–67]. Фармакологические препараты, такие как средства для подавления аппетита или уменьшения всасывания жира, могут использоваться для снижения веса. У женщин с ожирением использование метформина и изменение образа жизни, способствующее снижению веса, приводили к снижению уровня биомаркеров клеточной пролиферации (IHC/Ki67, pAMPK, pS6) и улучшению общей выживаемости при раке эндометрия [68,69].

В результате снижения веса происходит улучшение и даже излечение ряда сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, таких как сахарный диабет II типа, обструктивное апноэ во сне, гипертония, астма, остеоартрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Мета-анализ показал, что риск возникновения рака эндометрия возрастает с увеличением веса женщины. У полных женщин наблюдается метаболическое состояние, способствующее онкогенезу. Это связано с развитием гиперэстрогении, хроническим воспалением и резистентностью к инсулину, что приводит к множественным изменениям и активации онкогенных сигнальных путей. Таким образом были определены потенциальные цели для лечения [70–73].

Гистерорезектоскопия как часть консервативного подхода к лечению атипичической гиперплазии и рака эндометрия вызывает споры. Некоторые авторы ограничивают ее использование диагностикой опухоли и оценкой границ ее распространения, другие исследуют возможность первичного лечения с помощью данной методики в сочетании с использованием перорального прогестина или ЛНГ-ВМС и сообщают о превосходных показателях полного ответа. Alonso et al. (2017) проанализировали опубликованные за 39 лет исследования молодых пациенток с IA стадией РЭ, которым на 1 этапе лечения выполняли гистероскопическую резекцию, или гистерорезектоскопию (данный метод заключается в резекции опухолевого очага, прилегающего к нему эндометрия и слоя подлежащего миометрия) с последующей гормональной терапией. Критериям включения соответствовали шесть исследований, и в статистический анализ было включено в общей сложности 30 пациенток. Частота полного ответа на лечение составила 88,9%, частота наступления беременности равнялась 25% и увеличивалась до 66% при применении ВРТ. Данные результаты были подтверждены в ряде других исследований, в которых сообщалось о полном ответе на лечение у 89–97% женщин с IA стадией рака эндометрия после выполнения гистерорезектоскопии и о частоте наступления беременности более 45%. Giampaolini et al. (2019) продемонстрировали, что гистероскопическая резекция с последующей установкой ЛНГ-ВМС имеет высокую эффективность в качестве метода консервативного лечения РЭ, сообщая об отсутствии патологических изменений после окончания терапии у 78,6% пациенток [74–77]. Высказывались опасения по поводу возможных негативных акушерских исходов из-за механического повреждения эндометрия, вызывающего синдром Ашермана

и повышающего риск вставания плаценты, однако они не подтвердились [78].

В целом консервативное лечение рака эндометрия с сохранением фертильности обеспечивает приемлемые показатели безрецидивной и общей выживаемости, частоты прогрессирования. В когортном исследовании, включавшем 6339 больных РЭ, 161 (2,5%) пациентка получала гормональную терапию. При этом показатели 10- и 15-летней выживаемости молодых больных раком эндометрия была выше 90%. Так же не было выявлено значимых различий в выживаемости пациенток, получавших гормонотерапию и пациенток, которым провели хирургическое лечение [79].

В 2017 году Wei et al. в своем мета-анализе, включающем 28 исследований с участием 1038 женщин, сравнили различные подходы к сохранению фертильности у женщин со сложной атипичической гиперплазией и эндометриодной карциномой матки путем оценки их онкологических и репродуктивных исходов. В последние годы в качестве возможных схем лечения применяются ЛНГ-ВМС, пероральные прогестины, а также их комбинация. У пациенток с эндометриодным раком эндометрия и сложной атипичической гиперплазией лечение прогестинном в монорежиме, а также в сочетании с ЛНГ-ВМС может обеспечить высокую частоту полного ответа; однако показано, что исходы беременности могут быть хуже у пациенток, получающих только ЛНГ-ВМС (только 18% пациенток смогли забеременеть, а 14% из них — родить живого ребенка, в то время как 40% пациенток, получавших в качестве метода лечения ЛНГ-ВМС в сочетании с прогестинами, смогли забеременеть, а 35% — родить живого ребенка) [80].

Guillon et al. (2019) опубликовали обзор литературы, посвященный анализу результатов консервативного лечения пациенток с атипичической гиперплазией и раком эндометрия. Он включал 65 исследований с участием 1604 женщин и анализировал три типа прогностических факторов, связанных с частотой полных ответов: характеристика самих пациенток (возраст, ожирение, бесплодие, предыдущая беременность, гистологический тип опухоли и наличие рецепторов к стероидным гормонам), характеристики проводимого лечения (метод удаления эндометрия, была ли проведена диагностическая лапароскопия, выполнялось ли МРТ, а также тип и продолжительность лечения) и характеристики исследования (год публикация, дизайн (ретроспективный/проспективный) и размер исследуемой популяции). Авторы обзора пришли к выводу, что использование гистерорезектоскопии в качестве метода лечения и бесплодие после проведения лечения были прогностическими факторами, связанными с более высокой частотой полных ответов [81].

В 2014 году О.В. Новикова и соавторы опубликовали исследование, посвященное изучению эффективности консервативного лечения атипичической гиперплазии и начального рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста. В исследование была включена 121 пациентка (56 больных с атипичической гиперплазией и 65 больных с начальным раком эндометрия). При атипичической гиперплазии

лечение заключалось в установке ВМС «Мирена», при начальном раке эндометрия дополнительно к введению ВМС «Мирена» назначались агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Применение в течение 6 месяцев монотерапии ВМС «Мирена» позволило достичь полного эффекта у 51 из 56 (91%) больных с атипической гиперплазией эндометрия. Рецидивы выявлены у 8 (16%) пациенток в сроках от 8 до 22 месяцев после окончания лечения. Результаты гормонотерапии начального РЭ оказались закономерно несколько хуже. Лечение по схеме ВМС «Мирена» + АГРГ проводилось 65 пациенткам. При обследовании через 3 месяца неизлеченность установлена у 12 пациенток (18,5%). В 3 случаях гистологически определялись очаги АГЭ, и гормонотерапия была продолжена с дополнительным приемом прогестерона. У 9 больных определялись очаги эндометриоидной аденокарциномы: в 1 наблюдении выполнено хирургическое лечение, у остальных 8 больных гормонотерапия была продолжена с добавлением прогестерона. В настоящее время продолжается набор и анализ данных.

Таким образом было показано, что метод самостоятельной гормонотерапии атипической гиперплазии и начального рака эндометрия обладает существенным преимуществом перед традиционным хирургическим лечением, поскольку позволяет добиться излечения и при этом сохранить фертильность у женщин репродуктивного возраста. Но в то же время использование гормонотерапии сопряжено с высокой частотой рецидивов, а также повышенным риском развития злокачественных опухолей яичников [82].

В 2018 году О.В. Новикова и соавторы опубликовали работу, в которой изучались распространенность опухолевого процесса при выявлении рецидивов после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ и эффективность повторного гормонального лечения с сохранением репродуктивной функции. В зависимости от исходного диагноза 57 пациенток с рецидивами, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: группу АГЭ составили 24 больные, группу начального РЭ — 33 больные. У 48 (84%) из 57 пациенток первый рецидив представлял АГЭ или высококодифференцированную эндометриоидную аденокарциному без инвазии в миометрий. Из них 45 пациенток выразили настойчивое желание сохранить репродуктивную функцию и дали свое согласие на проведение повторного курса гормонотерапии. Эффективность данного курса (в качестве вариантов гормонотерапии использовали медроксипрогестерона ацетат (МПА), ВМС «Мирена», а также комбинации ВМС «Мирена» с МПА и/или агонистами ГнРГ) при лечении рецидива для всех пациенток составила 89%, различия между группами АГЭ и РЭ были не значимы [83].

В настоящее время проводятся клинические исследования, направленные на разработку методов лечения пациенток с атипической гиперплазией и ранним раком эндометрия, желающих сохранить репродуктивную функцию:

- 1) исследование II фазы, изучающее эффективность внутриматочной системы, высвобождающей левоноргестрел, у пациенток со сложной атипической гиперплазией или высококодифференцированным раком эндометрия;
- 2) пилотное клиническое исследование, изучающее будут ли пациентки с ожирением и атипической гиперплазией или I–II стадиями рака эндометрия обращаться к диетологу, если это рекомендовано их онкологом;
- 3) исследование, посвященное изучению эффективности применения ЛНГ-ВМС в сочетании с метформинном или без него у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой эндометрия высокой степени дифференцировки, желающих сохранить репродуктивную функцию;
- 4) пилотное клиническое исследование, изучающее влияние физических упражнений и диеты на снижение веса у пациенток с ожирением и раком эндометрия I стадии;
- 5) рандомизированное исследование, цель которого заключается в изучении эффективности применения мегестрола ацетата в сочетании с ЛНГ-ВМС и ее сравнению с эффективностью использования монотерапии мегестролом ацетатом в качестве средства для восстановления нормальной ткани эндометрия у больных ранним РЭ;
- 6) исследование, в котором изучается эффективность ЛНГ-ВМС при лечении пациенток с атипической гиперплазией и ранней карциномой эндометрия, желающих сохранить свою репродуктивную функцию, и включено проведение анализа частоты ответа на лечение и репродуктивных результатов;
- 7) исследование, сочетающее хирургическое лечение (бариатрическая хирургия) с классическим лечением прогестагенами у пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия 1 степени, страдающих ожирением.

ОРГАНосоХРАНяЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ В ОСОБЫХ СЛУЧАЯХ

1. Рак эндометрия умеренной степени дифференцировки

В 2020 году Falcone et al. опубликовали многоцентровой проект, одобренный Gynecologic Cancer Inter-Group, для пациенток с эндометриоидным раком тела матки G2. В исследование были включены 23 пациентки, из которых 74% проводилась гистероскопическая резекция. Гистероскопическая резекция выполнялась в соответствии со стандартизированной трехэтапной методикой, впервые описанной Mazzon et al., состоящей из резекции 1) опухолевого очага, 2) эндометрия, прилегающего к опухоли, и 3) миометрия, лежащего под опухолью) и установка ЛНГ-ВМС (внутриматочная спираль, высвобождающая 20 мг левоноргестрела ежедневно. Медиана наблюдения составила 3 года и у 74% пациенток был достигнут полный

Обзоры и аналитика

ответ с частотой рецидивов 41%. Только 58% пытались забеременеть, при этом родить живого ребенка смогли 17%. Был сделан вывод, что данная методика лечения может применяться, хотя выборка пациенток и была очень ограниченной [84].

2. Синдром Линча

Синдром Линча (ранее известный как наследственный неполипозный колоректальный рак (HNPCC)) представляет собой аутосомно-доминантный наследственный синдром с высокой пенетрантностью, преимущественно приводящий к развитию рака в проксимальных отделах толстой кишки, а также предрасполагающий к развитию рака эндометрия, поджелудочной железы, мочевыводящих путей, желчевыводящих путей, молочной железы, яичников, предстательной железы и головного мозга. Данный синдром вызван герминальной мутацией в одном из генов системы репарации неспаренных оснований ДНК—MLH1 (34% случаев), MSH2 (51%), MSH6 (49%) и PMS2 (24%). Женщины с мутацией MSH6 подвержены повышенному риску возникновения рака эндометрия (ОР = 25,5, 95% ДИ = от 16,8 до 38,7) [85–88].

Ввиду повышенного риска возникновения рака эндометрия в этой группе и связанной с ним заболеваемости и смертности принято решение о необходимости систематического скрининга. На основании рекомендаций специалистов трансвагинальное УЗИ и/или биопсию эндометрия следует проводить ежегодно, начиная с возраста 30–35 лет.

Снижение заболеваемости раком эндометрия наблюдалось при выполнении профилактической гистерэктомии с двусторонней аднексэктомией. Однако нет научных доказательств того, что данная профилактическая операция, снижающая риск возникновения рака эндометрия, приводит к снижению смертности от него в популяции. Современные рекомендации говорят, что возможность профилактической гистерэктомии и двусторонней аднексэктомии должна рассматриваться в том случае, если

женщина выполнила свою репродуктивную функцию. Консервативное лечение может быть предложено молодым нерожавшим женщинам с эндометриоидными опухолями высокой степени дифференцировки и ограниченным поражением эндометрия. [89,90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что ведущие онкогинекологические сообщества пришли к единому мнению: консервативное лечение с сохранением фертильности возможно и безопасно для молодых пациенток с эндометриоидным РЭ высокой степени дифференцировки, ограниченным поражением только эндометрия. Согласно опубликованным исследованиям, использование прогестинов дает высокую частоту полного ответа на лечение у пациенток с атипичической гиперплазией и ранним РЭ. Комбинированные методы лечения, включающие использование метформина или гистероскопической резекции после медикаментозной терапии, могут снизить частоту рецидивов. Молекулярная классификация должна учитываться для индивидуализации лечения. ВРТ могут сократить время до зачатия. Общая выживаемость при 15-летнем наблюдении составляет около 90%. По данным проведенных мета-анализов, частота полного ответа на лечение составляет около 75% для перорального прогестина и около 79% для ЛНГ-ВМС. Уровень живорождения варьирует от 20 до 48% в зависимости от проводимого лечения или применения ВРТ. Частота рецидивов составляет около 33% и снижается при применении ЛНГ-ВМС (11%) или гистероскопической резекции (14%).

В отсутствие более крупных проспективных исследований очень важно учитывать общее состояние здоровья и потенциал фертильности женщины, прежде чем рекомендовать консервативное лечение раннего РЭ. Необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований, чтобы предоставить более убедительные доказательства преимуществ той или иной методики.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Анна А. Петрожицкая, врач акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: a_petrozhitskaya@oparina4.ru

Роман К. Танделов, научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: r_tandelov@oparina4.ru

Никита А. Зайцев, клинический ординатор онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: n.zaytsev.MD@yandex.ru

Константин Ю. Морхов, к. м. н., онколог, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: k_morhov@oparina4.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-5

For citation: Petrozhitskaya A. A., Tandelov R. K., Zaitcev N. A., Morkhov K. Yu. Organ preservation treatment of patients with atypical hyperplasia and endometrial cancer: current trends. *Malignant Tumors*. 2023 ; 13 (2) : 5 (In Russ.).

ORGAN PRESERVATION TREATMENT OF PATIENTS WITH ATYPICAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIAL CANCER: CURRENT TRENDS

A. A. Petrozhitskaya, R. K. Tandelov, N. A. Zaitcev, K. Yu. Morkhov

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Moscow, Russia

The high prevalence and steady increase in the incidence of endometrial cancer dictate the need to prevent and improve the effectiveness of treatment of this disease. The solution of these issues is possible either by expanding the indications for surgical treatment in endometrial proliferative processes, or by improving conservative methods of therapy, which is of priority importance, since some patients often have the question of preserving reproductive function.

Leading oncogynecological communities have come to a consensus: conservative treatment with preservation of fertility is possible and safe for young patients with endometrioid endometrial cancer of a high degree of differentiation, limited to endometrial damage only. According to published studies, the use of progestins gives a high frequency of complete response to treatment in patients with atypical hyperplasia and early endometrial cancer. Combined treatment methods, including the use of metformin or hysteroscopic resection after drug therapy, can reduce the frequency of relapses.

In the absence of larger prospective studies, it is very important to consider a woman's overall health and fertility potential before recommending conservative treatment for early endometrial cancer. It is necessary to conduct further randomized controlled trials in order to provide more convincing evidence of the benefits of a particular technique.

Keywords: malignant endometrial formation, endometrial cancer, fertility preservation, atypical endometrial hyperplasia, organ-preserving treatment, obesity, reproductive function.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Anna A. Petrozhitskaya, Obstetrician-gynecologist, Oncologist, Research Associate, Department of Surgical Oncology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Moscow, Russia, e-mail: a_petrozhitskaya@oparina4.ru

Roman K. Tandelov, Research Associate, Department of Surgical Oncology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: r_tandelov@oparina4.ru

Nikita A. Zaitcev, Clinical Resident, Department of Surgical Oncology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: n.zaitsev.MD@yandex.ru

Konstantin Yu. Morkhov, MD, PhD, Oncologist, Head of the Department of Surgical Oncology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: k_morhov@oparina4.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г.
3. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. (2016) 387 : 1094–108. 10.1016 / S0140–6736 (15) 00130–0.
4. Ferlay, J. ; Colombet, M. ; Soerjomataram, I. ; Dyba, T. ; Randi, G. ; Bettio, M. ; Gavin, A. ; Visser, O. ; Bray, F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur. J. Cancer* 2018, 103, 356–387.
5. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Stat Fact Sheets: Endometrial Cancer. 2015. Available online: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>(accessedon15November2020).

Обзоры и аналитика

6. WHO International Agency for Research on Cancer. Population Fact Sheet: United States of America. 2020. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/840-united-states-of-america-fact-sheets.pdf> (accessed on 28 November 2021).
7. WHO International Agency for Research on Cancer. Population Fact Sheet: Europe. 2020. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf> (accessed on 28 November 2021).
8. WHO International Agency for Research on Cancer. Population Fact Sheet: Spain. 2020. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf> (accessed on 28 November 2021).
9. Zaino, R. ; Carinelli, S.G. ; Ellenson, L.H. Tumours of the uterine corpus: Epithelial tumours and precursors. In WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs ; WHO Press : Geneva, Switzerland, 2014 ; pp. 125–126.
10. Hao Chen Amanda L. Strickland Diego H. Castrillon, Histopathologic diagnosis of endometrial precancers: Updates and future directions, *Seminars in Diagnostic Pathology* 39 (2022), 137–147.
11. Rakha, E.; Wong, S.C.; Soomro, I.; Chaudry, Z.; Sharma, A.; Deen, S.; Chan, S.; Abu, J.; Nunns, D.; Williamson, K. et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: Institutional experience and review of literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012, 36, 1683–1690. [CrossRef] [PubMed].
12. Kurman, R.J. ; Kaminski, P.F. ; Norris, H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985, 56, 403–412.
13. Lacey, J.V., Jr.; Chia, V.M. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009, 63, 39–44.
14. Lee, N.K.; Cheung, M.K.; Shin, J.Y.; Husain, A.; Teng, N.N.; Berek, J.S.; Kapp, D.S.; Osann, K.; Chan, J.K. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet. Gynecol.* 2007, 109, 655–662.
15. Navarria, I.; Usel, M.; Rapiti, E.; Neyroud-Caspar, I.; Pelte, M.-F.; Bouchardy, C.; Petignat, P. Young patients with endometrial cancer: How many could be eligible for fertility-sparing treatment? *Gynecol. Oncol.* 2009, 114, 448–451. [CrossRef].
16. American Cancer Society. Survival by Stage of Endometrial Cancer. 2018. Available online: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (accessed on 15 November 2020).
17. Lu, K.H.; Broaddus, R.R. Endometrial Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 2053–2064.
18. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. – М.: Мед. информ. агенство, 2005. – 136 с.
19. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение) : автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 42 с.
20. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Пронин С.М. Органосохраняющее и функционально щадящее лечение начального рака эндометрия // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2007. – No 1–2. – С. 50–53.
21. Шигорева Т.В. Клинико-морфологические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия : автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 24 с.
22. American Cancer Society. Survival by Stage of Endometrial Cancer. 2018. Available online: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (accessed on 15 November 2020).
23. Setiawan, V.W.; Yang, H.P.; Pike, M.C.; McCann, S.E.; Yu, H.; Xiang, Y.-B.; Wolk, A.; Wentzensen, N.; Weiss, N.S.; Webb, P.M. et al. Type I and II endometrial cancers: Have they different risk factors? *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 2607–2618.
24. Бохман, Я.В. Рак тела матки / Я.В. Бохман. – Кишнев : Штиинца, 1972. – 220 с.
25. Бохман Я.А. Руководство по онкогинекологии / Я.А. Бохман. – Л. : Медицина, 1989. – 464 с.
26. Ali A.T. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer / Ali A.T. // *Int. J. General. Cancer*. – 2014. – Vol. 24 (3). – P. 384–393.
27. Carlson, M.J. Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer / Carlson M.J., Theil K., Yang S. and Leslie K.K. // *Discov. Med.* – 2012. – Vol. 14 (76). – P. 215–222.
28. Davoodi, S.H. Obesity as an important risk factor for certain types of cancer / S.H. Davoodi, T. Malek-Shahabi, A. Malekshahi-Moghadam et al. // *Iran. J. Cancer Prev.* – 2013. – Vol. 6 (4). – P. 186–194.
29. Liao C. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Liao, D. Zhang, C. Mungo et al. / *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 135 (1). – P. 163–171.
30. Soliman, P.T. Limited public knowledge of obesity and endometrial cancer risk / P.T. Soliman, R.L. Bassett, E.B. Wilson et al. // *Obstetrics and gynecology*. – 2008. – Vol. 112, No 4. – P. 835–842.
31. Weidpass, E. Trends in corpus uteri cancer mortality in member states of the European Union / E. Weidpass, J. Antonie, F.I. Bray et al. // *Eur. J. Cancer*. – 2014. – Vol. 50 (9). – P. 1675–1684.
32. Arnold, M. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population base study / M. Arnold, N. Pandeya, G. Byles et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – P. 1470–2045.

33. Park, S. Population-attributable causes of cancer in Korea: obesity and physical inactivity / S. Park, Y. Kim, H.R. Shin et al. // *PLoS One* .– 2014 .– Vol. 9 (4) .– P. 90871.
34. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак / Е.В. Бахидзе // – СПб. : Издательство «ДИЛЛЯ», 2004 .– 288 с.
35. Ali A.T. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer / Ali A.T. // *Int. J. Gynecol. Cancer* .– 2014 .– Vol. 24 (3) .– P. 384–393.
36. Gong, T.T. Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. / T.T. Gong, Y.L. Wang, X.X. Ma // *Sci Rep* .– 2015 .– Sep. 11 (5) .– P. 14051.
37. Schonfeld S.J. An aggregated analysis of hormonal factors and endometrial cancer risk by parity. / S.J. Schonfeld, P. Hartge, R.M. Pfeiffer et al. // *Jr. Cancer* .– 2013 - Apr 1 .– 119 (7) – P. 1393–1401.
38. Табакман Ю.Ю. Рак эндометрия / Ю.Ю. Табакман – М. : Практическая медицина, 2009 .– 172 с.
39. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al. // *Int. J. Cancer* .– 2014 .– Vol. 00 (00–00) .– P. 1–28.
40. Inoue-Choi, M. Sugar-sweetened beverage intake and the risk of type I and type II endometrial cancer among postmenopausal women / M. Inoue-Choi, K. Robien, A. Mariani et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* .– 2013 .– Vol. 22 (12) .– P. 2384–2394.
41. Stevens, V.L. Body weight in early adulthood, adult weight gain, and risk of endometrial cancer in women not using postmenopausal hormones / V.L. Stevens, E.J. Jacobs, A.V. Patel et al. // *Cancer Causes Control* .– 2014 .– Vol. 25 (3) .– 321–328.
42. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М., Сидорова Ю.В. Органосохраняющее лечение начального рака тела матки ФГУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Росздрава, Москва.
43. Corzo C., Santillan N.B., Westin S.N., Ramirez P.T. Updates on conservative management of endometrial cancer. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2018 ; 25 : 308–313. doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.022.
44. Koh W.-J., Abu-Rustum N.R., Bean S., Bradley K., Campos S.M., Cho K., Chon H.S., Chu C., Cohn D., Crispens M.A. et al. Uterine neoplasms, Version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2018 ; 16 : 170–199. doi: 10.6004/jnccn.2018.0006.
45. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., Christian M., Remi N., Denis Q., Mansoor R.M. et al. ESMO-ESGOESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016 ; 27 : 16–41. doi: 10.1093/annonc/mdv484.
46. Park J.Y., Nam J.H. Progestins in the Fertility-Sparing Treatment and Retreatment of Patients With Primary and Recurrent Endometrial Cancer. *Oncologist.* 2015 ; 20 : 270–278. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0445.
47. Park J.-Y., Kim E.N., Kim D.-Y., Suh D.-S., Kim J.-H., Kim Y.-M., Kim Y.-T., Nam J.-H. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography / computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008 ; 108 : 486–492. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.11.044.
48. Berek J.S., Hacker N.F. *Practical Gynecologic Oncology*. // Lipincott Williams & Wilkins .– 2000 .– 937 P.
49. Bokhman J.V., Chepik O.F., Volkova A.T., Vishnevsky A.S. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? // *Gynecol Oncol* .– 1985 .– Vol. 20 .– P. 139–55.
50. Bokhman J.V., Chepik O.F., Volkova A.T., Vishnevsky A.S. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? // *Gynecol Oncol* .– 1985 .– Vol. 20 .– P. 139–55.
51. Setiawan V.W., Yang H.P., Pike M.C., McCann S.E., Yu H., Xiang Y.-B., Wolk A., Wentzensen N., Weiss N.S., Webb P.M. et al. Type I and II endometrial cancers: Have they different risk factors? *J. Clin. Oncol.* 2013 ; 31 : 2607–2618. doi: 10.1200/JCO.2012.48.2596.
52. Obermair A., Baxter E., Brennan D.J., McAlpine J.N., Muellerer J.J., Amant F., van Gent M.D.J.M., Coleman R.L., Westin S.N., Yates M.S. et al. Fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: Current state and future strategies. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2020 ; 63 : 417–431. doi: 10.5468/ogs.19169.
53. Niwa K., Morishita S., Hashimoto M., Yokoyama Y., Tamaya T. Conservative therapy for endometrial carcinoma in young women treated with repeated curettage and progestogen. *Int. J. Clin. Oncol.* 1997 ; 2 : 165–169. doi: 10.1007/BF02490129.
54. Burke W.M., Orr J., Leitao M., Salom E., Gehrig P., Olawaiye A.B., Brewer M., Boruta D., Herzog T.J., Abu Shahin F. Endometrial cancer: A review and current management strategies : Part II. *Gynecol. Oncol.* 2014 ; 134 : 393–402. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.06.003.
55. Sundar S., Balega J., Crosbie E., Drake A., Edmondson R., Fotopoulou C., Gallos I., Ganesan R., Gupta J., Johnson N. et al. BGCS uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017 ; 213 : 71–97. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.015.

Обзоры и аналитика

56. Tabrizi A.D., Sayyah-Melli M., Foroughi M., Ghojzadeh M., Bidadi S. Antiproliferative Effect of Metformin on the Endometrium—A Clinical Trial. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015 ; 15 : 10067–10070. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.23.10067.
57. Won S., Kim M.K., Seong S.J. Fertility-sparing treatment in women with endometrial cancer. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2020 ; 47 : 237–244. doi: 10.5653/cerm.2020.03629.
58. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M., Luesley D.M., Coomarasamy A., Gupta J.K. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012 ; 207 : e1–e12. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.011.
59. Ushijima K., Yahata H., Yoshikawa H., Konishi I., Yasugi T., Saito T., Nakanishi T., Sasaki H., Saji F., Iwasaka T. et al. Multicenter Phase II Study of Fertility-Sparing Treatment with Medroxyprogesterone Acetate for Endometrial Carcinoma and Atypical Hyperplasia in Young Women. *J. Clin. Oncol.* 2007 ; 25 : 2798–2803. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8344.
60. Wei J., Zhang W., Feng L., Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine.* 2017 ; 96 : e8034. doi: 10.1097/MD.00000000000008034.
61. Kim M.K., Seong S.J., Lee T.S., Kim J.W., Nam B.H., Hong S.R., Suh K.S. Treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel-releasing intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: Single-arm, prospective multicenter study: Korean gynecologic oncology group study (KGOG2009) *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2012 ; 42 : 1215–1218. doi: 10.1093/jjco/hys171.
62. Kim M.-L., Seong S.J. Clinical applications of levonorgestrel-releasing intrauterine system to gynecologic diseases. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2013 ; 56 : 67–75. doi: 10.5468/OGS.2013.56.2.67.
63. Baker J., Obermair A., Gebiski V., Janda M. 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. *Gynecol. Oncol.* 2012 ; 125 : 263–270. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.11.043.
64. Acosta-Torres S., Murdock T., Matsuno R., Beavis A.L., Stone R.L., Wethington S.L., Levinson K., Grumbine F., Ferriss J.S., Tanner E.J. et al. The addition of metformin to progestin therapy in the fertility-sparing treatment of women with atypical hyperplasia / endometrial intraepithelial neoplasia or endometrial cancer: Little impact on response and low live-birth rates. *Gynecol. Oncol.* 2020 ; 157 : 348–356. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.02.008.
65. Secord A.A., Hasselblad V., Von Gruenigen V.E., Gehrig P.A., Modesitt S.C., Bae-Jump V., Havrilesky L.J. Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2016 ; 140 : 184–190. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.10.020.
66. Patterson R.E., Marinac C.R., Sears D.D., Kerr J., Hartman S.J., Cadmus-Bertram L., Villaseñor A., Flatt S.W., Godbole S., Li H. et al. The Effects of Metformin and Weight Loss on Biomarkers Associated With Breast Cancer Outcomes. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018 ; 110 : 1239–1247. doi: 10.1093/jnci/djy040.
67. Luo J., Chlebowski R.T., Hendryx M., Rohan T., Wactawski-Wende J., Thomson C.A., Felix A.S., Chen C., Barrington W., Coday M. et al. Intentional Weight Loss and Endometrial Cancer Risk. *J. Clin. Oncol.* 2017 ; 35 : 1189–1193. doi: 10.1200 / JCO.2016.70.5822.
68. Meireles, C.G.; Pereira, S.A.; Valadares, L.P.; Rêgo, D.F.; Simeoni, L.A.; Guerra, E.N.S.; Lofrano-Porto, A. Effects of metformin on endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2017, 147, 167–180.
69. Yates, M.S.; Coletta, A.M.; Zhang, Q.; Schmandt, R.E.; Medepalli, M.; Nebgen, D.; Soletsky, B.; Milbourne, A.; Levy, E.; Fellman, B. et al. Prospective Randomized Biomarker Study of Metformin and Lifestyle Intervention for Prevention in Obese Women at Increased Risk for Endometrial Cancer. *Cancer Prev. Res.* 2018, 11, 477–490.
70. Khwaja H.A., Bonanomi G. Bariatric surgery: Techniques, outcomes and complications. *Curr. Anaesth. Crit. Care.* 2010 ; 21 : 31–38. doi: 10.1016/j.cacc.2009.10.005.
71. Upala S., Anawin S. Bariatric surgery and risk of postoperative endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2015 ; 11 : 949–955. doi: 10.1016/j.soard.2014.09.024.
72. Jenabi E., Poorolajal J. The effect of body mass index on endometrial cancer: A meta-analysis. *Public Health.* 2015 ; 129 : 872–880. doi: 10.1016/j.puhe.2015.04.017.
73. Mackintosh M.L., Crosbie E. Obesity-driven endometrial cancer: Is weight loss the answer? *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2013 ; 120 : 791–794. doi: 10.1111/1471-0528.12106.
74. Alonso S., Castellanos T., Lapuente F., Chiva L. Hysteroscopic surgery for conservative management in endometrial cancer: A review of the literature. *Ecancermedicalscience.* 2015 ; 9 : 505. doi: 10.3332/ecancer.2015.505.
75. Falcone F., Laurelli G., Losito S., Di Napoli M., Granata V., Greggi S. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2017 ; 28 : e2. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e2.
76. Yang B., Xu Y., Zhu Q., Xie L., Shan W., Ning C., Xie B., Shi Y., Luo X., Zhang H. et al. Treatment efficiency of comprehensive hysteroscopic evaluation and lesion resection combined with progestin therapy in young women with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2019 ; 153 : 55–62. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.01.014.

77. Giampaolino P., Sardo A.D.S., Mollo A., Raffone A., Travaglino A., Boccellino A., Zizolfi B., Insabato L., Zullo F., De Placido G. et al. 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. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019 ; 26 : 648–656. doi: 10.1016/j.jmig.2018.07.001.
78. Park J.-Y. Hysteroscopy in fertility-sparing management for early endometrial cancer: A double-edged sword. *J. Gynecol. Oncol.* 2017 ; 28 : e16. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e16.
79. Greenwald Z.R., Huang L.N., Wissing M.D., Franco E.L., Gotlieb W.H. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer? *Cancer.* 2017 ; 123 : 1545–1554. doi: 10.1002/cncr.30529.
80. Wei J., Zhang W., Feng L., Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine.* 2017 ; 96 : e8034. doi: 10.1097/MD.00000000000008034.
81. Guillon S., Popescu N., Phelippeau J., Koskas M. A systematic review and meta-analysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2019 ; 146 : 277–288. doi: 10.1002/ijgo.12882.
82. Novikova S.V., Novikova E.G., Lozovaya Yu.A., Tchulkova O.V., Pronin S.M., Самостоятельная гормонотерапия как альтернатива хирургическому лечению предрака и начального рака эндометрия у пациенток репродуктивного возраста ; *Онкогинекология* № 3'2015.
83. Новикова О.В., Новикова Е.Г., Волченко Н.Н., Лозовая Ю.А., Аvasова Ч.А., Скрепцова Н.С., Чархифалакян А.В., Лечение рецидивов атипической гиперплазии и начального рака эндометрия после самостоятельной гормонотерапии ; *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2018. № 1. С. 68–76.
84. Falcone, F.; Maggiore, U.L.R.; Di Donato, V.; Perrone, A.M.; Frigerio, L.; Bifulco, G.; Polterauer, S.; Casadio, P.; Cormio, G.; Masciullo, V. et al. Fertility-sparing treatment for intramucous, moderately differentiated, endometrioid endometrial cancer: A Gynecologic Cancer Inter-Group (GCIG) study. *J. Gynecol. Oncol.* 2020, 31, e74.
85. Møller, P.; Seppälä, T.; Bernstein, I.; Holinski-Feder, E.; Sala, P.; Evans, D.G.; Lindblom, A.; Macrae, F.; Sijmons, R.; Jeffries, J. et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: First report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017, 66, 464–472.
86. Dominguez-Valentin, M.; Sampson, J.R.; Seppälä, T.T.; Ten Broeke, S.W.; Plazzer, J.P.; Nakken, S.; Engel, C.; Aretz, S.; Jenkins, M.A.; Sunde, L. et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: Findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet. Med.* 2020, 22, 15–25.
87. Baglietto, L.; Lindor, N.M.; Dowty, J.; White, D.M.; Wagner, A.; Gomez-Garcia, E.; Vriends, A.H.J.T.; Cartwright, N.R.; Barnetson, R.A.; Farrington, S.M. et al. Risks of Lynch Syndrome Cancers for MSH6 Mutation Carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010, 102, 193–201.
88. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 ; 27 (1) : 16–41.
89. Mansoor, R.M. et al. ESMO-ESGOESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016, 27, 16–41.
90. Lindor, N.M.; Petersen, G.M.; Hadley, D.W.; Kinney, A.Y.; Miesfeldt, S.; Lu, K.H.; Lynch, P.; Burke, W. ; Press, N. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: A systematic review. *JAMA* 2006, 296, 1507–1517.Z