

ОСОБЕННОСТИ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ СОГЛАСНО НОВЫМ ЕВРОПЕЙСКИМ СТАНДАРТАМ¹

Ю. Г. Паяниди, М. В. Киселева, М. А. Филина, Т. И. Альба

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Рассмотреть основные положения рекомендаций ESGO/ESHRE/ESGE 2023 г., посвященных органосохраняющему лечению больных РЭ репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность, а также провести систематический анализ данных в современной литературе по этой теме.

Материал и методы. В обзор включены материалы зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованные за последние 10 лет, а также клинические рекомендации, разработанные мультидисциплинарной группой экспертов европейских обществ онкогинекологии (ESGO), репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), гинекологической эндоскопии (ESGE) в 2023 г.

Результаты. Многопрофильная группа разработчиков сформулировала рекомендации, состоящие из 48 положений, представленных в четырех разделах: отбор пациенток, клинико-патологические характеристики опухоли, лечение и особые вопросы.

Заключение. Изучение онкофертильности следует продолжать. В частности, необходимо провести крупные проспективные исследования для подтверждения клинической значимости молекулярных подтипов рака эндометрия для больных репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность.

Ключевые слова: рак эндометрия, органосохраняющее лечение, самостоятельная гормональная терапия, рекомендации

INTRICACIES OF FERTILITY PRESERVATION IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER BASED ON THE NEW EUROPEAN STANDARDS (ESGO/ESHRE/ESGE CONSENSUS 2023)

Yu. G. Payanidi, M. V. Kisseleva, M. A. Filina, T. I. Alba

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to consider ESGO/ESHRE/ESGE 2023 principal guidelines on organ-preserving treatment of patients of reproductive age who have endometrial cancer and wish to preserve fertility, and to conduct a systematic analysis of the data available in current literature addressing these issues as well.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign and Russian academic articles found in PubMed on the subject and also clinical recommendations, elaborated by multidisciplinary group of experts of European Societies of Gynaecological Oncology (ESGO), of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), of Gynaecological Endoscopy (ESGE) in 2023.

Results. The multidisciplinary team of experts developed guidelines, consisting of 48 provisions presented in four sections: patient selection, clinical and pathological features of the tumor, treatment and special issues.

Conclusion. The study of oncofertility should be continued. Specifically, it is necessary to conduct large-scale prospective research to confirm the clinical significance of molecular subtypes of endometrial cancer for patients of reproductive age who wish to preserve fertility.

Keywords: endometrial cancer, organ-preservation treatment, hormone therapy alone, recommendations

¹ Консенсус ESGO/ESHRE/ESGE 2023 г.

Введение

Рак эндометрия (РЭ) или тела матки представляет собой шестое по распространенности злокачественное заболевание во всем мире и самое распространенное среди онкогинекологической патологии [1]. Большинство женщин с этим диагнозом находятся в пре- или постменопаузе, однако приблизительно у 5 % больных заболевание проявляется в возрасте до 40 лет, а около 70 % из них хотят сохранить фертильность. За 2023 г. в России зарегистрировано 580 случаев РЭ в возрасте до 44 лет, а 285 из них — в возрасте до 40 лет [2]. При органосохраняющем лечении больных ранним РЭ применяется комбинированный подход, включающий гистероскопическую резекцию опухоли с последующим введением прогестинов перорально и/или внутриматочно или агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Эффективность и безопасность данного метода доказана многими крупными исследованиями. Так, в проведенном в 2012 г. метаанализе Gallo и соавт. показали, что частота полных клинических ответов при консервативном лечении РЭ может составлять 76 % [3]. В самом крупном отечественном исследовании О. В. Новиковой и соавт. (2021), посвященном этим вопросам, эффективность гормональной терапии раннего РЭ достигла 96 % [4].

В настоящее время самостоятельная гормонотерапия РЭ закреплена в клинических рекомендациях Минздрава России для женщин репродуктивного возраста с гистологически верифицированной высокодифференцированной (G1) эндометриоидной аденокарциномой без признаков инвазии миометрия (по данным МРТ), cT1aN0M0 (TNM), желающих сохранить фертильность.

В Российской Федерации в онкогинекологии для стадирования заболеваний используют все последние пересмотры классификаций Международного противоракового союза (TNM) и Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO). Для РЭ в этих целях используются классификация TNM восьмого пересмотра (2017) и классификация FIGO 2009 г. Стратификация групп риска, определение объемов хирургического вмешательства и хирургического стадирования, показания к адьювантному лечению в актуальных клинических рекомендациях базируются на консенсусе ESGO, ESMO, ESTRO — европейских обществ онкогинекологии, онкологии, общества радиотерапии и онкологии 2014 г. [5].

Однако гистологический тип и молекулярно-генетические особенности опухоли в классификации FIGO 2009 г. на стадию заболевания не влияют, а действующие рекомендации учитывают только гистологический тип опухоли, распространенность опухолевого процесса и наличие лимфо-васкулярной инвазии (LVSI).

Вместе с тем быстрое развитие онкологии как науки приводит к тому, что появляются новые диагностические методики и прогностические факторы, поэтому используемые классификации нуждаются в корректировке и претерпевают изменения.

Атласом генома рака (TCGA) была предложена более современная молекулярная классификация рака эндометрия, согласно которой выделяют четыре группы этого заболевания. Каждая из них имеет свой молекулярно-генетический профиль, отличается по тактике ведения и прогнозу.

В связи с чем в 2021 г. ESGO/ESTRO/ESP включили в свой консенсус распределение

Таблица 1

Ранний РЭ по системе TNM (UICC, восьмой пересмотр, 2017 г.) и FIGO (2009)

TNM	FIGO	Описание
TX		Невозможно оценить состояние первичной опухоли
T0		Первичная опухоль отсутствует
Tis		Рак in situ
T1a	IA	Опухоль в пределах эндометрия или опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия

Таблица 2

Молекулярные подтипы РЭ (ВОЗ, 2020)

	POLE-ультрамутантный (POLEmut)	MMR-дефицитный (MMRd)	P53-мутантный (p53abn)	Неспецифический молекулярный подтип (NSMP)
Гистологические особенности	Часто опухоль low-grade, высокое содержание TILs	Часто опухоль high-grade, высокое содержание TILs	Опухоль high-grade, с диффузной ядерноцитоплазматической атипией. Железистые и солидные формы	Опухоль low-grade, часто с плоскоклеточной дифференцировкой. Отсутствие TILs
Клинические особенности	Молодой возраст	Может быть ассоциировано с синдромом Линча II	Часто манифестация на поздних стадиях	Часто высокий индекс массы тела
Прогноз	Отличный	Промежуточный	Плохой	От промежуточного к отличному

low-grade — низкая степень злокачественности.

high-grade — высокая степень злокачественности.

MMR (mismatch repair) — система репарации неспаренных оснований.

пациенток по группам риска и тактики ведения в зависимости от инвазии в миометрий, лимфоваскулярной инвазии и молекулярно-генетического статуса опухоли.

А в 2023 г. экспертами FIGO была представлена новая классификация РЭ, которая, в отличие от предыдущего пересмотра 2009 г., учитывает патогистологические и молекулярно-генетические характеристики опухоли. Теперь для раннего РЭ появились подстадии (табл. 3), что особенно важно при планировании органосохраняющего лечения [6].

Тогда же, в 2023 г., мультидисциплинарной группой экспертов европейских обществ онкогинекологии (ESGO), репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), гинекологической эндоскопии (ESGE) были сформулированы клинические рекомендации по органосохраняющему лечению больных РЭ с включением 48 положений,

представленных в четырех разделах: отбор пациенток, клинико-патологические характеристики опухоли, лечение и особые вопросы.

Эти рекомендации представляют собой изложение фактических данных и консенсус междисциплинарной группы разработчиков, основанный на современных представлениях об основных направлениях и перспективах развития органосохраняющего лечения больных РЭ. Предполагается, что любой врач при обращении к этим рекомендациям в каждом конкретном случае будет руководствоваться объективным медицинским суждением и действовать в зависимости от клинической ситуации.

Цель работы — рассмотреть основные положения рекомендаций ESGO/ESHRE/ESGE 2023 г., посвященных органосохраняющему лечению больных РЭ репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность.

Таблица 3

Стадии и подстадии раннего РЭ по классификации FIGO 2023 г.

Стадия	Описание
I	Опухоль ограничена телом матки и яичником
IA	Заболевание, ограниченное эндометрием, или неагрессивный гистологический тип, или заболевание с хорошим прогнозом:
	IA1 — неагрессивный гистологический тип, ограниченный полипом эндометрия или эндометрием
	IA2 — неагрессивные гистологические типы с вовлечением менее половины миометрия с отсутствием или очаговой лимфоваскулярной инвазией
	IA3 — эндометриоидные карциномы low-grade, ограниченные маткой и яичником (при соблюдении критериев)

Ключевые моменты консенсуса

Отбор пациенток

Согласно рекомендациям, органосохраняющее лечение можно проводить исключительно больным ранним РЭ после тщательной оценки их репродуктивного потенциала с учетом всех факторов риска, в том числе влияющих на успешное вынашивание беременности.

На сегодняшний день в мировой литературе не существует специальных данных о репродуктивном потенциале женщин конкретно с карциномой эндометрия, хотя следует предположить, что к этой группе пациенток применимы те же маркеры фертильности, что и к женщинам репродуктивного возраста без опухолевой патологии. Маркеры овариального резерва, такие как антимюллеровский гормон, количество антральных фолликулов и уровни фолликулостимулирующего гормона на второй — пятый дни цикла, а также возраст и индекс массы тела (ИМТ) пациенток, возможно, могут быть использованы для оценки функции яичников и их способности вырабатывать зрелые яйцеклетки после контролируемой стимуляции. Пациенткам со сниженным овариальным резервом также может быть проведено органосохраняющее лечение, но в дальнейшем для реализации репродуктивной функции им можно будет рассчитывать только на донорские яйцеклетки. Также женщин следует информировать о снижении их шансов на деторождение с собственными гаметам по мере увеличения возраста.

Считается, что негативное влияние на фертильность, зачатие и исходы беременности также оказывают избыточный вес или ожирение [7]. Кроме того, исследования продемонстрировали положительное влияние коррекции веса на частоту полного ответа на гормональную терапию РЭ [8]. Таким образом, после органосохраняющего лечения больным РЭ с избыточным весом и ожирением настоятельно рекомендуется как можно скорее снизить вес или поддерживать здоровый ИМТ.

Очень противоречивы мнения экспертов о возможности органосохраняющего лечения у больных с синдромом Линча. Для них характерны более молодой возраст манифестации

заболевания, риск развития синхронных первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) (кроме РЭ у таких больных высока вероятность возникновения рака яичников и/или рака толстой кишки), резистентность к проводимому гормональному лечению и более высокая частота рецидивов [9, 10, 11]. Однако у пациенток с синдромом Линча в то же время наблюдается гиперэстрогенное состояние, которое может быть причиной РЭ и которое потенциально можно лечить прогестинами. Поэтому консенсус постановил, что пациентки с синдромом Линча перед началом органосохраняющего лечения РЭ должны быть проинформированы о более высоком риске прогрессирования и рецидива заболевания в отличие от больных спорадическим РЭ. У них должны быть исключены синхронные ПМЗН. Возможности органосохраняющего лечения у больных РЭ с синдромом Линча должны в каждом конкретном случае обсуждаться индивидуально.

Клинико-патологические характеристики опухолей

Гистологическая диагностика гиперплазии и карциномы эндометрия имеет решающее значение для оптимальной стратификации риска и принятия решений о тактике лечения, следовательно, диагностические ошибки могут сильно повлиять на исход заболевания. Поэтому для подтверждения диагноза рекомендуется запросить мнение двух экспертов.

Наиболее важным предиктором стадии заболевания и ответа на лечение является степень дифференцировки карциномы эндометрия. При этом рекомендуется использовать трехуровневую систему оценок (G1, G2, G3). Двухуровневая система (low grade, куда относят G1 и G2; high grade, куда относят G3) не должна использоваться для этих пациенток [12]. Органосохраняющее лечение предпочтительнее проводить больным эндометриодной аденокарциномой тела матки IA стадии G1 (без инвазии миометрия), которые, по-видимому, имеют больше шансов отреагировать на лечение прогестинами, а вероятность развития рецидива заболевания в будущем у них действи-

тельно низка. Доказательства в отношении эндометриоидной аденокарциномы тела матки G2, IA стадии (без инвазии миометрия) ограничены. Поэтому лечение, обеспечивающее сохранение фертильности у таких больных, должно обсуждаться в каждом конкретном случае [13, 14].

Краеугольным камнем диагностики РЭ является биопсия эндометрия. Для этого используется несколько методов. Однако для подтверждения диагноза биопсия эндометрия под контролем гистероскопа является предпочтительнее слепой биопсии.

Прежде чем принимать решение о применении органосохраняющего лечения при РЭ, следует определить отсутствие инвазии миометрия. Предоперационная оценка инвазии миометрия проводится с помощью МРТ или трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза. КТ для этих целей применять не следует. При ранней очаговой опухолевой инвазии миометрия (1–2 мм) аденокарциномы G1, подтвержденной гистологическим исследованием резецированного материала, возможность проведения органосохраняющего лечения должна обсуждаться индивидуально [13, 14].

Для выявления метастазов в тазовых или парааортальных лимфатических узлах, а также отдаленных метастазов до начала лечения рекомендуется использовать МРТ или компьютерную томографию.

Поражение придатков матки должно быть исключено с помощью МРТ органов малого таза или трансвагинального ультразвукового исследования.

Лечение

При органосохраняющем лечении раннего РЭ применяют комбинированный подход, включающий гистероскопическую резекцию опухоли с последующим пероральным введением прогестинов и/или левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы. Этот метод является наиболее эффективным как с точки зрения достижения полного клинического ответа на противоопухолевое лечение, так и с точки зрения успешной реализации в дальнейшем репродуктивной функции. При этом рекомендуется вну-

триматочное введение левоноргестрела в дозе 52 мг самостоятельно или в комбинации с пероральными прогестинами (мегестрола ацетата в дозе 160–320 мг/сутки или медроксипрогестерона ацетата в дозе 400–600 мг/сутки). Агонисты ГнРГ не следует рассматривать в качестве лечения первой линии.

Целью консервативного лечения является получение полного клинического ответа, определяемого как отсутствие элементов опухоли в биоптате эндометрия. Глобальные показатели ответа после консервативного медикаментозного лечения с или без предшествующей гистероскопической эксцизии при эндометриоидной аденокарциноме тела матки G1 ранней стадии (без инвазии миометрия) высоки и колеблются от 75 до 79,4 % [15, 16]. Значительно более высокие показатели полного ответа достигаются при сочетании гистероскопической резекции опухоли с последующим лечением прогестинами перорально либо путем введения с внутриматочной системой, которые варьируются от 90 до 95,3 %. Частота полного ответа при приеме высоких доз пероральных прогестинов составила от 76,3 до 77,7 %, а при внутриматочном введении левоноргестрела с пероральными прогестинами — от 71,3 до 72,9 % [16, 17]. Частота частичного ответа варьируется от 4,7 до 7 %, а частота отсутствия ответа — от 17,2 до 20,9 % [18, 19].

Факторы, влияющие на вероятность ответа на консервативное лечение, полностью не определены, но при его планировании рекомендуется учитывать и молекулярный профиль опухоли, и степень ее злокачественности, вес пациентки (частота ответа выше у больных РЭ с ИМТ < 25 кг/м²), низкий уровень сывороточного маркера HE4, а также наличие поликистоза яичников (при ультразвуковом исследовании), хотя нет доказательств их клинической значимости в рутинной практике.

Точная продолжительность лечения четко не определена. Однако в большинстве исследований установлено, что среднее время до регрессии составляет четыре — шесть месяцев. Наличие факторов риска, таких как ожирение и резистентность к инсулину, может потребовать более длительного времени лечения [20]. Следовательно, рекомендуемая продолжительность терапии,

в течение которой должен быть достигнут полный ответ, составляет 6–12 мес. При отсутствии ответа через 6–12 мес предлагается радикальное хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с/без придатков [21]. Предельным сроком продолжительности лечения до получения полного ответа предложено считать 15 мес. Пациенткам, которые частично реагируют на лечение прогестинами, через шесть месяцев может быть рекомендовано продолжить лечение еще в течение трех — шести месяцев. При отсутствии какого-либо ответа на лечение (подтвержденного биопсией) по истечении шести месяцев рекомендуется проведение междисциплинарного консилиума для коррекции тактики ведения в каждом конкретном случае или для решения вопроса о целесообразности выполнения гистерэктомии.

Для оценки успеха органосохраняющего лечения необходимо произвести две последовательные биопсии эндометрия, подтверждающие полный клинический ответ, с минимальным интервалом в три месяца. Полный клинический ответ является обязательным условием для рассмотрения вопроса о последующей поддерживающей терапии и дальнейшего планирования беременности.

Не было рандомизированного контролируемого исследования, которое установило бы четкий и строгий интервал или метод оценки для последующего наблюдения за больными РЭ после сохранения фертильности при карциноме. Однако, поскольку необходимо интенсивное наблюдение для оценки реакции эндометрия, большинство экспертов в качестве мониторинга рекомендует проводить клинический осмотр и ультразвуковое исследование органов малого таза при каждом последующем посещении в течение трех месяцев, а гистероскопию с гистологическим исследованием эндометрия в соответствии с результатами визуализации — каждые три — шесть месяцев.

Беременность

Женщины, у которых после органосохраняющего лечения РЭ был достигнут полный клинический ответ, должны стремиться реализовать свою репродуктивную функцию в кратчайшие

сроки. При этом следует отдавать предпочтение вспомогательным репродуктивным технологиям, чтобы повысить вероятность успеха и сократить интервал до зачатия без увеличения риска рецидива заболевания. Попытка естественного зачатия может быть рассмотрена только у пациенток с хорошим репродуктивным потенциалом в течение обозначенного промежутка времени, не превышающего шесть — девять месяцев. Женщины, которые отказываются от радикальной операции после первых родов и не планируют вторую беременность в ближайшее время, должны получать поддерживающую терапию (введение левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы) и подвергаться тщательному мониторингу.

Частота рецидивов РЭ после органосохраняющего лечения

Риск возникновения рецидива после органосохраняющего лечения РЭ может быть одинаковым как при приеме прогестинов, так и при использовании внутриматочных средств на основе левоноргестрела.

Радикальное хирургическое лечение РЭ

Радикальное хирургическое лечение после консервативной терапии РЭ показано после реализации женщиной репродуктивной функции. Целью этого лечения является удаление матки, где чаще всего возникает рецидив. Операция заключается в гистерэктомии с двусторонней аднексэктомией или без нее. Априорное удаление яичников не является оправданным, поскольку стадирование заболевания после первичного консервативного лечения больше не показано. Более того, удаление яичников не оказывает терапевтического эффекта. Метаанализ показал, что нет существенной разницы в общей выживаемости, если яичники были или не были удалены во время гистерэктомии при ранней стадии РЭ [22]. Поэтому вопрос об удалении яичников должен рассматриваться индивидуально в соответствии с возрастом пациентки, наличием гинекологических заболеваний или генетической предрасположенностью. В случаях сохранения яичников рекомендуется сальпингэктомия.

Кроме того, радикальное лечение рекомендуется проводить в случаях отсутствия ответа при проведении консервативной терапии, при неспособности к зачатию, а также при рецидиве или прогрессировании заболевания.

Однако некоторые женщины желают сохранить свой репродуктивный потенциал, несмотря на рецидив. В этих случаях может быть рассмотрена возможность проведения повторного консервативного лечения [23, 24]. В мировой литературе имеется ограниченное количество сообщений об опыте повторного органосохраняющего лечения у пациенток с рецидивом РЭ, и нет единого мнения об его эффективности.

Особые вопросы

Таким образом, согласно рекомендациям ESGO/ESHRE/ESGE 2023 г., органосохраняющее лечение может быть методом выбора для молодых женщин с гиперплазией эндометрия или эндометриоидной аденокарциномой G1 ранней стадии (без инвазии миометрия), которые хотят сохранить фертильность. Тем не менее сообщалось, что полный ответ и частота рецидивов варьируются от 66,7 до 79,7 % и от 19 до 34 % соответственно [11]. В перспективе включение биологических особенностей опухоли в алгоритмы ведения подобных больных может помочь в разработке более точных моделей стратификации групп риска по резистентности к лечению и развитию рецидива с целью оптимизации лечебной тактики. На сегодняшний день целесообразность рутинного использования в диагностических целях некоторых иммуногистохимических прогностических маркеров в клинической практике еще обсуждается ввиду отсутствия достаточной доказательной базы. Вместе с тем было установлено, что иммуногистохимическая оценка рецепторов эстрогена и прогестерона перед началом лечения не является точной для прогнозирования ответа [25, 26], а исследование других молекул, о которых сообщается, что они участвуют в канцерогенезе эндометрия, таких как PTEN, ARID1A, L1CAM и β -катенин, может оказаться полезным [27, 28]. В частности, мутационный анализ *CTNNB1* и *TP53* может помочь выявить подгруппу больных эндометриоидной

аденокарциномой эндометрия низкой степени злокачественности ранней стадии, которые подвергаются более высокому риску возникновения рецидива. Также в исследованиях было обнаружено, что иммуногистохимическая экспрессия β -катенина была значительно повышена у больных РЭ с прогрессированием заболевания после лечения, сохраняющего фертильность, по сравнению с пациентками без прогрессирования.

Кроме того, согласно рекомендациям 2023 г., несмотря на небольшое количество доступных исследований, данные которых не столь убедительны, консервативное лечение может быть рассмотрено у больных ранней стадией эндометриоидной аденокарциномой G2 (стадия IA, без инвазии миометрия) или с высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой G1 с минимальной очаговой инвазией миометрия (1–2 мм) [13, 14]. Оба эти варианта в прошлом были критериями исключения для консервативной терапии. Описанное выше комбинированное лечение (гистероскопическая резекция эндометрия с последующим введением прогестинов перорально и/или внутриматочно или агонистов ГнРГ) представляется у этих женщин безопасным.

Прогностическую значимость при РЭ продемонстрировала молекулярная классификация TCGA, которая путем проведения генетического тестирования позволяет осуществлять раннее ранжирование больных в зависимости от рисков для них планируемого органосохраняющего лечения [29, 30]. Как мы уже писали выше, эта классификация позволяет выделить четыре молекулярных подтипа РЭ [31] и в соответствии с этим четыре подгруппы больных: с дефицитом репарации mismatch (MMRd), с мутациями POLE (POLEmut), ассоциированные с весьма благоприятными исходами, а также диким типом или aberrантной экспрессией p53 (p53wt или p53abn соответственно), последняя ассоциирована с агрессивным течением заболевания. Что касается небольшой группы опухолей, называемых неспецифическим молекулярным подтипом (NSMP), для которых характерно наличие более чем одного молекулярного признака (в частности, p53abn с MMRd

либо p53abn с POLEmut), то у этой категории больных исход заболевания соответствует таковому при POLEmut и MMRd [12, 29].

Из чего можно заключить, что самостоятельная гормональная терапия прогестинами наиболее эффективна у женщин репродуктивного возраста с диагностированной эндометриодной аденокарциномой ранней стадии, низкой степени злокачественности, дикого типа p53. Поскольку для опухолей с p53abn высока вероятность прогрессирования, консервативная терапия РЭ у таких больных нецелесообразна [30, 32]. Опухоли с дефицитом репарации mismatch обычно менее чувствительны к терапии прогестероном, и у них высокая вероятность возникновения рецидива после начальной регрессии [11, 33]. Более того, у женщин с опухолями MMRd должно проводиться тестирование на наличие наследственного синдрома Линча [34,

35]. При его выявлении необходима соответствующая консультация для оценки риска развития других видов рака, ассоциированных с этим синдромом. Для опухолей с фенотипом p53abn для уточнения их молекулярной подгруппы следует рассмотреть возможность тестирования на MSH-H и мутацию POLE.

Заключение

К сожалению, проведено недостаточно исследований, в которых рассматриваются возможности органосохраняющего лечения у больных репродуктивного возраста с начальной стадией РЭ, низкой степени злокачественности с учетом молекулярно-генетических подтипов опухоли, согласно классификации TCGA. Необходимы крупные проспективные исследования для подтверждения ее клинической значимости [36, 37].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Bray F. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: a cancer journal for clinicians. — 2024. — May-Jun;74(3):229–263.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. — 252 с.
3. Gallos I. D., Yap J., Rajkhowa M., Luesley D. M., et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis, Am. J. Obstet. Gynecol. 207 (2012) 266.e1–12.
4. Novikova O. V., Nosov V. B., Panov V. A. et al. Live births and maintenance with levonorgestrel iud improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2021;161:152–9.
5. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus conference on endometrial cancer. Diagnosis, treatment and follow-up. Int J Gynecol Cancer 2016;26(1):2–30.DOI:10.1093/annonc/mdv484
6. Berek J. S., Matias-Guiu X., Creutzberg C. et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Int J Gynecol Obstet. 2023;162:383–394.DOI:10.1002/ijgo.14923
7. Ribeiro L. M., Sasaki L. M. P., Silva A. A., et al. Overweight, obesity and assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022;271:117–127.
8. Barr C. E., Ryan N. A. J., Derbyshire A. E., et al. Weight loss during intrauterine progestin treatment for obesity-associated atypical hyperplasia and early-stage cancer of the endometrium. Cancer Prev Res (Phila) 2021;14:1041–1050.
9. Dominguez-Valentin M., Sampson J. R., Seppala T. T., 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.
10. Nakamura K., Banno K., Yanokura M., et al. Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (review). Mol Clin Oncol. 2014;2:909–916.
11. Chung Y. S., Woo H. Y., Lee J. Y., et al. Mismatch repair status influences response to fertility-sparing treatment of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol. 2021;224:370 e1–370 e13.
12. Soslow R. A., Tornos C., Park K. J., et al. Endometrial carcinoma diagnosis: Use of figo grading and genomic subcategories in clinical practice: Recommendations of the international society of gynecological pathologists. Int J Gynecol Pathol. 2019; 38 Suppl1: S 64–S74.
13. Casadio P., Guasina F., Talamo M. R., et al. Conservative hysteroscopic treatment of stage i well differentiated endometrial cancer in patients with high surgical risk: A pilot study. J Gynecol Oncol. 2019;30:e62.

14. Shan W., Wu P., Yang B., et al. Conservative management of grade 2 stage ia endometrial carcinoma and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47:984–991.
15. Guillon S., Popescu N., Phelippeau J., et al. A systematic review and meta-analysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; 146: 277–288.
16. Lucchini S. M., Esteban A., Nigra M. A., et al. Updates on conservative management of endometrial cancer in patients younger than 45 years. *Gynecol Oncol.* 2021;161:802–809.
17. Garzon S., Uccella S., Zorzato P. C., et al. Fertility-sparing management for endometrial cancer: Review of the literature. *Minerva Med.* 2021;112:55–69.
18. Piatek S., Michalski W., Sobiczewski P., et al. The results of different fertility-sparing treatment modalities and obstetric outcomes in patients with early endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia: Case series of 30 patients and systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;263:139–147.
19. Roh H. J., Yoon H. J., Jeong D. H., et al. Prognostic factors of oncologic outcomes after fertility-preservative management with progestin in early-stage of endometrial cancer. *J Res Med Sci.* 2021; 26: 48.
20. Floyd J. L., Campbell S., Rauh-Hain J. A., et al. Fertility preservation in women with early-stage gynecologic cancer: Optimizing oncologic and reproductive outcomes. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31:345–351.
21. Gallo A., Catena U., Saccone G., et al. Conservative surgery in endometrial cancer. *J Clin Med.* 2021;11
22. Gu H., Li J., Gu Y., et al. Survival impact of ovarian preservation on women with early-stage endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27:77–84.
23. Kalogera E., Dowdy S. C., Bakkum-Gamez J. N. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: Current perspectives. *Int J Womens Health.* 2014; 6:691–701.
24. Wang Y., Yu M., Yang J. X., et al. Prolonged conservative treatment in patients with recurrent endometrial cancer after primary fertility-sparing therapy: 15-year experience. *Int J Clin Oncol.* 2019; 24:712–720.
25. Busch E. L., Crous-Bou M., Prescott J., et al. Endometrial cancer risk factors, hormone receptors, and mortality prediction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017; 26:727–735.
26. Raffone A., Travaglino A., Saccone G., et al. Should progesterone and estrogen receptors be assessed for predicting the response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and cancer? A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98:976–987.
27. Karnezis A. N., Leung S., Magrill J., et al. Evaluation of endometrial carcinoma prognostic immunohistochemistry markers in the context of molecular classification. *J Pathol Clin Res.* 2017;3:279–293.
28. Xu X., Li N., Chen Y., et al. Diagnostic efficacy of mri for pre-operative assessment of ovarian malignancy in endometrial carcinoma: A decision tree analysis. *Magn Reson Imaging.* 2019;57:285–292.
29. Baxter E., Brennan D. J., McAlpine J. N., et al. Improving response to progestin treatment of low-grade endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30:1811–1823.
30. Britton H., Huang L., Lum A., et al. Molecular classification defines outcomes and opportunities in young women with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019; 153:487–495.
31. Talhouk A., McConechy M. K., Leung S., et al. Confirmation of promise: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017;123:802–813.
32. Leon-Castillo A., Gilvazquez E., Nout R., et al. Clinicopathological and molecular characterisation of ‘multiple-classifier’ endometrial carcinomas. *J Pathol.* 2020; 250:312–322.
33. Raffone A., Catena U., Travaglino A., et al. Mismatch repair-deficiency specifically predicts recurrence of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma after conservative treatment: A multi-center study. *Gynecol Oncol.* 2021;161:795–801.
34. Ryan N. A. J., Morris J., Green K., et al. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in lynch syndrome: Implications for stratified surveillance strategies. *JAMA Oncol.* 2017; 3:1702–1706.
35. Ryan N. A. J., McMahon R., Tobi S., et al. The proportion of endometrial tumours associated with Lynch syndrome (petals): A prospective cross-sectional study. *PLoS Med.* 2020;17:e1003263.
36. Amant F., McCluggage W. G., Werner H. M. J., et al. Incorporating molecular profiling into endometrial cancer management requires prospective studies. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31:944–945.
37. Knez J., Al Mahdawi L., Takac I., et al. The perspectives of fertility preservation in women with endometrial cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Паяниди Юлия Геннадьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-образовательного отдела ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.; профессор кафедры онкологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, ORCID: 0000-0001-5704-1004, e-mail: paian-u@yandex.ru

Payanidi Yulia G., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Leading Research Associate of the Department of Research and Education of Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125284, Moscow, 2nd Botkinskiy Drive, 3; Professor of the Department of Oncology of Scientific — Educational Institute of Continuing Professional Education named after N. D. Yushchyuk of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127006, Moscow, Dolgorukovskaya street, 4; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of General Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, ORCID: 0000-0001-5704-1004, e-mail: paian-u@yandex.ru

Киселева Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8464-1726, персональный идентификатор в РИНЦ: 342933; e-mail: kismarveic@mail.ru

Kiseleva Marina V., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Novel Medical Technologies with the Group of Treatment of Breast Diseases of Medical Radiological Research Center named after A. F. Tsyba — a Branch of Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, personal international identifier ORCID: 0000-0001-8464-1726, personal identifier in Russian Science Citation Index: 342933, e-mail: kismarveic@mail.ru

Филина Марианна Анатольевна, врач-методист, отдел медицинской статистики ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3, e-mail: Mr_fil@list.ru

Filina Marianna A., Methodologist, Department of Medical Statistics of Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125284, Moscow, 2nd Botkinskiy Drive, 3, e-mail: Mr_fil@list.ru

Альба Татьяна Ивановна, научный сотрудник отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036 г. Обнинск, ул. Королева, д. 4, e-mail: dr.alba88@mail.ru

Alba Tatiana I., Research Associate, Department of Novel Medical Technologies with the Group of Treatment of Breast Diseases of Medical Radiological Research Center named after A. F. Tsyba — a Branch of Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 249036, Obninsk, Koroleva str., 4, e-mail: dr.alba88@mail.ru